

米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕的价值评价

朱天德

(湖北省武穴市第一人民医院 湖北武穴 435400)

摘要: 目的: 分析米非司酮联合甲氨蝶呤的治疗效果。方法: 选取 2022 年 1 月-2023 年 2 月 88 例宫外孕患者, 随机抽样法分为两组, 每组 44 例。对照组单用甲氨蝶呤, 观察组则加入米非司酮。比较两组疗效、不良反、临床症状缓解时间差异, 比较两组治疗前后激素水平变化, 随访 1 年观察两组宫内妊娠率与宫外孕复发率。结果: 观察组的总有效率与临床症状缓解时间优于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应差异无意义 ($P > 0.05$); 两组治疗前 β -HCG、FSH、P 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组治疗后 β -HCG、FSH 低于对照组, P 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随访结果显示, 观察组宫内妊娠率高于对照组, 宫外孕复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 米非司酮联合甲氨蝶呤的疗效与安全性高, 可有效缩短患者腹痛、阴道流血、腹部包块缓解时间, 改善患者的激素水平, 有助于降低该病的复发率, 可推广使用。

关键词: 米非司酮; 甲氨蝶呤; 宫外孕

异位妊娠也被称为宫外孕, 是指受精卵着床于子宫以外的位置, 以输卵管异位妊娠较为常见^[1]。随着胚胎的增大, 可引起下腹痛、阴道流血等症状。该病可引起腹腔内大量出血、休克等并发症, 威胁女性的生殖健康安全^[2]。药物治疗是该病临床常用的治疗方式, 适用于胚胎 $< 3\text{cm}$ 且无胎心管搏动的患者, 对机体的损伤要低于手术治疗, 因此在基层得到广泛应用。甲氨蝶呤是目前宫外孕常用治疗药物, 虽然有一定的治疗效果, 但是部分患者的获益率较低, 因此目前临床采取了联合用药方案^[3]。米非司酮是一种孕激素受体拮抗剂, 该药物具有终止早孕、促进宫颈成熟的作用, 联合甲氨蝶呤可以提高宫外孕的临床疗效。为了观察不同治疗方案的应用价值, 文章选取 2022 年 1 月-2023 年 2 月 88 例宫外孕患者进行对比观察, 研究如下。

1. 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 1 月-2023 年 2 月 88 例宫外孕患者, 随机抽样法分为两组, 每组 44 例。观察组患者年龄为 20~38 岁, 平均为 (30.6 ± 2.6) 岁。对照组患者年龄为 19~39 岁, 平均为 (30.3 ± 2.4) 岁。入选标准: 经超声、MRI 确诊为宫外孕患者。排除标准: 对本次研究药物过敏、肝肾功能不全、急诊手术指征明确的患者。两组在一般资料方面的比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

对照组单用甲氨蝶呤, 具体方法为: 肌注 30mg 甲氨蝶呤, 1 天 1 次, 连续用药 5 天。

观察组则加入米非司酮, 甲氨蝶呤用药方法同对照组, 米非司酮用药方法为: 口服 50mg 米非司酮片, 1 天 2 次, 连续服用 5 天。

1.3 观察指标

①比较两组疗效差异, 本次疗效标准^[4]: 显效: 临床症状完全消失且 β -HCG 为阴性。有效: 临床症状明显改善且 β -HCG 水平下降 $\geq 50\%$ 。无效: 未达到上述标准。②比较两组不良反应差异。③比较两组临床症状缓解时间差异。④比较两组治疗前后激素水平变化, 本次研究选取人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、卵泡刺激素 (FSH)、孕酮 (P), 采用全自动化学发光测定仪进行检测, 严格按照仪器及试剂盒说明书操作。⑤随访 1 年观察两组宫内妊娠率与宫外孕复发率

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计学软件进行统计学分析, 计量资料采用标准差进行表述, 两组均数计量值采用 t 值检验, 计数资料采用百分比进行统计表述, 两组计数值采用 χ^2 值检验, $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组疗效差异

观察组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效差异

组别	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组 (n=44)	22	18	4	90.9
对照组 (n=44)	15	20	9	79.5
χ^2 值				5.432
P 值				0.044

2.2 两组不良反应差异

两组不良反应差异无意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组不良反应差异

组别	恶心呕吐	头晕头痛	腹胀腹泻	肝肾功能损伤	总发生率 (%)
观察组 (n=44)	1	1	1	1	9.1
对照组 (n=44)	1	1	1	0	6.8
χ^2 值					1.325
P 值					0.123

2.3 两组症状缓解时间差异

观察组的总有效率与临床症状缓解时间优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组症状缓解时间差异 (天)

组别	腹痛缓解时间	阴道流血缓解时间	腹部包块缓解时间
观察组 (n=44)	6.3 ± 2.4	8.6 ± 3.2	10.6 ± 4.2
对照组 (n=44)	9.2 ± 3.6	11.5 ± 5.4	13.6 ± 5.4
t 值	5.432	5.234	5.326
P 值	0.044	0.042	0.043

2.4 两组治疗前后激素水平变化

两组治疗前 β -HCG、FSH、P 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组治疗后 β -HCG、FSH 低于对照组, P 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后激素水平变化

组别	β -HCG (IU/L)		FSH (U/L)		P (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1503.6 ± 115.6	62.6 ± 8.7	33.5 ± 6.5	8.2 ± 2.0	9.2 ± 2.5	23.5 ± 4.2
对照组	1501.8 ± 114.8	80.6 ± 10.5	33.4 ± 6.6	10.6 ± 2.4	9.1 ± 2.6	20.6 ± 3.8

t 值	1.352	5.452	1.265	5.352	1.246	5.285
P 值	0.126	0.044	0.117	0.043	0.115	0.042

2.5 随访结果

随访结果显示, 观察组宫内妊娠率高于对照组, 宫外孕复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 随访结果 (n, %)

组别	宫内妊娠率	宫外孕复发率
观察组 (n=44)	20 (45.5)	4 (9.1)
对照组 (n=44)	12 (27.3)	10 (22.7)
t 值	5.432	5.234
P 值	0.044	0.042

3. 讨论

宫外孕是指异位妊娠, 也就是受精卵着床于子宫体腔以外的部位, 主要症状为腹痛、停经、阴道流血, 可通过超声检查、 β -HCG 检查确诊。目前临床对于该病多采取药物和手术治疗, 其中药物适用于胚胎直径 $< 3\text{cm}$ 且 β -HCG $< 2000\text{U/L}$ 的患者^[5]。甲氨蝶呤是宫外孕治疗的首选药物, 该药物是一种抗叶酸类抗肿瘤药物, 其在宫外孕治疗中可促进胎盘绒毛膜坏死, 从而达到终止胚胎生长的效果。但是该药物大量使用容易诱发较多不良反应, 因此具有局限性。

米非司酮是一种孕激素受体拮抗药物, 可以与内源性孕酮竞争受体, 从而达到终止早孕、抗胚胎着床、诱导月经等作用。其在预防意外妊娠、终止早孕、子宫肌瘤治疗中有着广泛应用。根据中华医学会计划生育学分会的相关报告来看, 该药物可以联合米索前列醇治疗意外早孕。因此将该药物联合甲氨蝶呤, 可以提高宫外孕的临床治疗效果, 从而快速受孕, 有助于改善患者的临床症状。有研究指出, 米非司酮联合甲氨蝶呤, 可以改善患者的预后情况, 这与本次研究结果存在一致性^[6]。

3.1 近期疗效与安全性

宫外孕是指受精卵着床于子宫腔外的情况, 该病的发生机制复杂, 输卵管炎症、避孕失败、辅助生育技术等都可引起该病的发生。该病若不尽早治疗可诱发严重后果, 威胁患者的生命健康安全。目前对于有生育需求的宫外孕患者, 多采取保守治疗方案, 可以减少对患者生育能力的影响, 并且具有方便、经济、无创的优势, 在基层医院获得推广应用, 获得了多数患者的认可与支持。其中米非司酮是宫外孕治疗的常用药物, 该药物与孕激素结构相似, 可以竞争性孕激素受体结合, 阻断孕激素与其受体结合, 从而使孕激素无法发挥作用, 促进绒毛萎缩, 使得胚胎变形坏死; 甲氨蝶呤对于滋养细胞疾病有着较高的敏感度, 属于细胞周期特异性药物, 可阻碍滋养细胞复制、生长, 最终导致胚胎停止发育、坏死、吸收。甲氨蝶呤与米非司酮的联合应用, 可以强化临床疗效, 且具有较高的安全性。本次研究中观察组的总有效率与临床症状缓解时间优于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应差异无意义 ($P > 0.05$), 由此可见联合用药方案具有较好的治疗效果与安全性。

3.2 激素水平

HCG 是由胎盘滋养细胞分泌的一种糖蛋白, 在胎儿着床宫内之后, 随着胎盘合体滋养细胞产生大量 HCG。HCG 主要是由 α 与 β 二聚体糖蛋白组成, β -HCG 对于早期妊娠有着较高的诊断准确率, 并且在妊娠相关疾病、滋养细胞肿瘤的鉴别诊断与病情评估中有着较好的应用价值。FSH 是由垂体前叶分泌的一种激素, 主要是促进卵泡成熟, 在人体呈脉冲式分泌, 会随着月经周期的变化而变化。FSH 测定可以评估患者垂体内分泌状况, 间接评估下丘脑与卵巢功能, 对于不孕症、内分泌疾病的临床诊断具有较好的应用价值。孕

酮是由卵巢黄体分泌的天然孕激素, 对于子宫内膜有着较大的影响, 是维持妊娠必须的孕激素。宫外孕患者在治疗后仍旧有一定的生育需求, 因此需要采取有效的治疗措施, 保留患者的生育能力。 β -HCG 在宫内妊娠孕妇中会随着孕周的增加而升高, 而宫外孕患者则由于滋养层细胞生长不足, β -HCG 分泌相比于健康孕妇要更低, 但是仍旧高于未妊娠女性, 在治疗后呈下降趋势。FSH 具有促进卵泡发育的作用, 宫外孕发生后该指标呈升高趋势, 并且容易诱发黄体功能异常, 导致血清 P 水平下降, 不利于卵巢功能恢复, 影响患者的再次妊娠情况。本次研究中两组治疗前 β -HCG、FSH、P 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组治疗后 β -HCG、FSH 低于对照组, P 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 由此可见联合治疗方案有助于改善宫外孕患者的激素水平, 避免内分泌紊乱引起的不孕症。

3.3 远期疗效

米非司酮是宫外孕、稽留流产等疾病的常用治疗药物, 但是该药物应用时存在一定的个体差异, 部分患者存在治疗失败的情况, 因此需要寻找更加有效的治疗方案。甲氨蝶呤是一种抗肿瘤药物, 该药物可以通过与二氢叶酸还原酶的结合, 阻断活性四氢叶酸生成, 从而抑制嘧啶、嘌呤合成, 干扰滋养层细胞生长, 加速胚胎凋亡、吸收, 避免残余的滋养细胞再次生长, 导致治疗失败的情况发生, 有助于提高临床疗效。同时甲氨蝶呤还可以促进绒毛组织坏死、溶解, 阻碍 β -HCG、FSH 等激素合成, 有助于改善患者的激素水平。现代研究发现甲氨蝶呤对于滋养细胞有着较高的敏感度, 可有效提高病灶部位的药物浓度, 避免滋养细胞残留。药物治疗相比于手术治疗来说, 对于患者生育能力的影响小, 康复速度快, 有助于改善患者的身心状况, 促使患者重新做好备孕准备, 提高宫内妊娠率。本次随访结果显示, 观察组宫内妊娠率高于对照组, 宫外孕复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 米非司酮联合甲氨蝶呤的疗效与安全性高, 可有效缩短患者腹痛、阴道流血、腹部包块缓解时间, 改善患者的激素水平, 有助于降低该病的复发率, 可推广使用。

参考文献:

[1] 池晓利. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床效果观察[J]. 北方药学, 2022, 19(4): 161-163.

[2] 邓珂. 不同剂量米非司酮和甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床效果分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(6): 151-153.

[3] DOOLEY W. M., CHAGGAR P., DE BRAUD L. V., et al. Effect of morphological type of extrauterine ectopic pregnancy on accuracy of preoperative ultrasound diagnosis[J]. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2019, 54(4): 538-544.

[4] 范叶柏, 宫雪, 杨晓晨. 米非司酮联合甲氨蝶呤与单纯甲氨蝶呤治疗宫外孕的临床安全性和有效性比较[J]. 医学信息, 2021, 34(13): 170-172.

[5] 陈军平. 宫外孕患者通过米非司酮联合甲氨蝶呤治疗的临床效果及安全性和不良反应分析[J]. 中国保健营养, 2021, 31(32): 115.

[6] PLATTS, S., RANAWAKA, J., OLIVER, R., et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on ectopic pregnancy management in the United Kingdom: a multicentre observational study[J]. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2021, 128(10): 1625-1634.