

•妇科专题

米非司酮联合甲氨蝶呤在异位妊娠患者
治疗中的应用研究

林春燕

(惠东县人民医院妇科, 广东 惠州 516300)

摘要: **目的** 探讨米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠患者, 对其性激素指标及血清 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、糖类抗原 125 (CA125)、抑制素 A (INH-A) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间于惠东县人民医院诊治的 100 例异位妊娠患者分为两组。参照组 50 例患者给予甲氨蝶呤治疗, 观察组 50 例患者给予甲氨蝶呤联合米非司酮治疗, 两组均治疗 3 d, 并定期随访 24 个月。分析两组患者临床疗效、临床指标, 治疗后 6、12、18、24 个月内再次正常妊娠情况, 治疗前、治疗后 3 d 血清学指标、性激素指标水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者总有效率显著高于参照组; 观察组患者腹痛消失时间、阴道流血停止时间、血 β -HCG 转阴时间、包块消失时间均显著短于参照组; 治疗后 6 个月内观察组患者再次正常妊娠的占比显著高于参照组 (均 $P < 0.05$); 而治疗后 12、18、24 个月内两组患者再次正常妊娠的占比比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 与治疗前相比, 治疗后 3 d 两组患者血清 β -HCG、CA125、INH-A、促黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2)、卵泡刺激素 (FSH) 水平均显著降低, 且观察组显著低于参照组; 观察组患者不良反应总发生率显著低于参照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 异位妊娠患者经米非司酮联合甲氨蝶呤治疗后, 可有效改善其性激素水平, 控制病情进展, 提高临床治疗效果, 从而缓解患者的临床症状, 且安全性较高。

关键词: 异位妊娠; 米非司酮; 甲氨蝶呤; β -人绒毛膜促性腺激素; 糖类抗原 125; 抑制素 A; 性激素

中图分类号: R714.22

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.07.0010.04

异位妊娠亦被称为宫外孕, 主要是指受精卵着床在子宫以外其他部位, 其病因与输卵管炎症、输卵管发育不全及输卵管周围炎症压迫等具有密切关系, 临床表现为停经、阴道出血、晕厥、休克, 严重威胁患者的生命安全。目前, 手术与药物是异位妊娠患者常用的治疗方法, 但手术治疗伤害较大, 术后并发症较多, 不利于病情恢复, 因此, 对于有生育需求的患者多采用药物治疗, 能有效保护患者性器官, 从而满足患者的生育需求。甲氨蝶呤是一种具有抗代谢类抗肿瘤叶酸类的药物, 能够使绒毛变性坏死, 抑制滋养细胞增生, 导致异位孕卵死亡并脱落, 进而

达到治疗效果, 同时其会滞留于肝、肾、胸等部位, 对增生活跃的细胞起到抑制甚至杀灭作用, 从而产生肝、肾功能受损情况^[1]。米非司酮是孕激素受体拮抗剂, 通过竞争性结合孕激素受体, 引起蜕膜缺血变性而脱落, 从而间接影响绒毛组织的血液供应^[2]。由于两种药物治疗异位妊娠的作用机制、作用靶点均不同, 故联合应用时可以起到协同作用^[3]。本研究旨在探讨米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠患者, 对其性激素指标及血清 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG)、糖类抗原 125 (CA125)、抑制素 A (INH-A) 水平的影响, 现报道如下。

作者简介: 林春燕, 大学专科, 主治医师, 研究方向: 妇科相关疾病的诊治。

29(10): 1760-1765.

[9] 吕小慧, 郭欣, 李佳, 等. 自制极筒 PORT 在单孔腹腔镜子宫肌瘤切除术中的应用初步探讨 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5): 795-798.

[10] 陈恒. 经脐单孔腹腔镜对子宫肌瘤剔除术患者围术期指标和并发症的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(23): 4627-4629.

[11] 罗远惠, 陈文燕, 吴荣娟, 等. 单孔腹腔镜子宫肌瘤剔除术的可行性及优势分析 [J]. 中国性科学, 2020, 29(11): 105-108.

[12] 张晓姗, 邓卫平. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术对患者体内免疫功能及氧化应激水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4844-

4847.

[13] 刘建国, 蒋玉, 范小艳, 等. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术后氧化应激与疼痛的相关性研究 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(9): 1320-1323.

[14] 李春季, 张秀硕. 腹腔镜手术及开腹手术对子宫肌瘤术后氧化应激反应及病灶内细胞侵袭的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3231-3233, 3238.

[15] 肖淑, 尤共平, 欧海蔚, 等. 腹腔镜与开腹子宫肌瘤剔除术患者围手术期相关变化的研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(3): 370-372.

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将2017年1月至2019年1月期间于惠东县人民医院诊治的100例异位妊娠患者分为两组。参照组50例患者年龄21~35岁,平均(27.64±2.32)岁;包块直径2~4 cm,平均(3.12±0.25)cm;停经4~8周,平均(5.39±0.52)周。观察组50例患者年龄21~34岁,平均(26.94±2.47)岁;包块直径2~4 cm,平均(3.11±0.28)cm;停经4~9周,平均(5.41±0.49)周。两组患者一般资料(年龄、包块直径、停经时间)对比,差异无统计学意义($P>0.05$),可实施组间对比。纳入标准:符合《妇产科学》^[4]中关于异位妊娠的诊断标准者;异位妊娠包块未发生破裂者;异位妊娠包块直径 ≤ 4 cm,且不再持续增大或明显减小者等。排除标准:腹腔内持续出血,生命体征不稳定者;输卵管妊娠合并宫内妊娠者;对甲氨蝶呤、米非司酮等药物具有过敏史者等。本研究经院内医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 参照组患者给予注射用甲氨蝶呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32026197,规格:1 g/支)进行肌肉注射,每次剂量为50 mg/m²,3次/d。观察组患者在参照组的基础上联合米非司酮片(华润紫竹药业有限公司,国药准字H20010633,规格:10 mg/片)进行治疗,空腹或进食2 h后服用,口服剂量50 mg/次,2次/d。两组均持续治疗3 d。治疗后定期使用B超对包块大小进行检测,并对血 β -HCG水平进行检测。

1.3 观察指标 ①临床疗效,痊愈:腹痛、阴道流血等症状消失,血 β -HCG水平恢复正常值;好转:腹痛、阴道流血等症状有所改善,血 β -HCG水平下降 $\geq 45\%$;无效:腹痛、阴道流血等症状无改变甚至更严重,血 β -HCG水平下降 $<45\%$ ^[4]。总有效率=痊愈率+好转率。②统计两组患者腹痛消失时间、阴道流血停止时间、血 β -HCG转阴时间及包块消失时间等临床指标。③通过电话、复诊等形式定期随访24个月,对比两组患者治疗后6、12、18、24个月内再次正常妊娠情况。④血清 β -HCG、CA125、INH-A水平,于治疗前、治疗后3 d采集患者空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心15 min后取血清,采用放射免疫分析法对血清 β -HCG、CA125、INH-A水平进行检测。⑤性激素水平,血样采集方法与血清制备方法同

④,采用放射免疫分析法检测血清黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)水平。⑥统计并比较两组患者不良反应(恶心呕吐、肝细胞受损、口腔溃疡、白细胞下降)发生情况。

1.4 统计学方法 本研究数据采用SPSS 23.0统计软件进行处理,临床疗效、再次正常妊娠情况、不良反应发生情况均为计数资料,以[例(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验;临床指标、血清学指标、性激素指标水平均为计量资料,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者痊愈21例,好转26例,无效3例,总有效率为94.00%(47/50);参照组患者痊愈18例,好转22例,无效10例,总有效率为80.00%(40/50),观察组总有效率显著高于参照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.332, P<0.05$)。

2.2 临床指标 观察组患者腹痛消失时间、阴道流血停止时间、血 β -HCG转阴时间、包块消失时间均显著短于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.3 再次正常妊娠情况 治疗后6个月内观察组患者再次正常妊娠的占比显著高于参照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而治疗后12、18、24个月内两组患者再次正常妊娠占比比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

表2 两组患者不同时间再次正常妊娠情况比较[例(%)]

组别	例数	治疗后 6个月内	治疗后 12个月内	治疗后 18个月内	治疗后 24个月内
参照组	50	2(4.00)	10(20.00)	12(24.00)	20(40.00)
观察组	50	8(16.00)	14(28.00)	17(34.00)	21(42.00)
χ^2 值		4.000	0.877	1.214	0.041
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 血清学指标 与治疗前比,治疗后3 d两组患者血清 β -HCG、CA125、INH-A水平均显著降低,且观察组显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.5 性激素指标 与治疗前比,治疗后3 d两组患者血清LH、E₂、FSH水平均显著降低,且观察组显著低于参照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

2.6 不良反应 参照组患者发生恶心呕吐5例,肝细胞受

表1 两组患者临床指标比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	腹痛消失时间	阴道流血停止时间	血 β -HCG转阴时间	包块消失时间
参照组	50	16.26±1.49	14.87±7.25	25.73±6.52	29.41±4.35
观察组	50	8.35±1.54	9.31±4.42	15.69±4.68	18.86±3.17
t 值		26.102	4.630	8.846	13.860
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: β -HCG: β -人绒毛膜促性腺激素。

表 3 两组患者血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β-HCG(ng/mL)		CA125(IU/mL)		INH-A(ng/L)	
		治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d
参照组	50	2 127.35±63.22	1 323.39±41.52*	77.43±1.62	53.28±2.68*	246.22±21.36	156.25±14.33*
观察组	50	2 127.69±63.25	1 163.58±41.33*	77.39±1.58	41.39±2.26*	246.24±21.33	101.37±11.28*
t 值		0.027	19.289	0.125	23.982	0.005	21.279
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。CA125：糖类抗原 125；INH-A：抑制素 A。

表 4 两组患者性激素指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LH(mIU/mL)		E ₂ (pg/mL)		FSH(mIU/mL)	
		治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d
参照组	50	5.46±1.41	4.87±1.11*	46.87±4.21	39.33±1.28*	10.57±3.33	9.07±1.33*
观察组	50	5.33±1.37	3.45±1.36*	46.88±4.18	35.58±1.65*	10.54±3.31	6.10±1.07*
t 值		0.468	5.720	0.012	12.698	0.045	12.303
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。LH：促黄体生成素；E₂：雌二醇；FSH：卵泡刺激素。

损 2 例，口腔溃疡 3 例，白细胞下降 4 例，不良反应总发生率为 28.00%(14/50)；观察组患者发生恶心呕吐 3 例，肝细胞受损 1 例，口腔溃疡 1 例，白细胞下降 1 例，不良反应总发生率为 12.00%(6/50)。观察组患者不良反应总发生率显著低于参照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=4.000$ ， $P<0.05$)。

3 讨论

异位妊娠是一种急腹症，该疾病在育龄女性发病率较高，常见于输卵管妊娠，当流产或输卵管破裂时可表现为急性腹痛、阴道流血等症状，严重者出现休克，甚至是死亡。目前，治疗异位妊娠包括手术治疗和药物治疗，其中手术治疗风险大，容易造成不孕不育，多适用于没有生育需求的患者；而药物治疗在杀死胚胎组织、清除盆腔积血，降低对子宫及阴道的损害的同时，还能保留输卵管的完整性^[5]。

甲氨蝶呤作为治疗异位妊娠的常用药物，主要通过阻碍二氢叶酸还原酶或抑制肿瘤细胞合成、生长和繁殖，促使胚胎细胞停止发育并凋亡，但使用后极易导致体内白细胞减少、恶心呕吐等不良反应，不利于病情恢复^[6]。甲氨蝶呤是常用的叶酸抑制药物，具有抗肿瘤的作用，能够有效抑制二氢叶酸还原酶，抑制四氢叶酸生理活性，干扰 DNA 合成，抑制滋养细胞分裂，使得异位孕卵停止生长发育、坏死脱落；加之米非司酮能够抑制滋养细胞人绒毛膜促性腺激素（HCG）的分泌，阻断其对妊娠黄体的支持作用，并作用于下丘脑与垂体，可加速黄体萎缩及胚囊组织坏死^[7]。本研究数据显示，观察组患者症状消失及体征恢复时间均显著短于参照组，且不良反应发生率显著低于参照组，表明米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠，能够发挥优势互补作用，有效提高临床疗效，且安全性较高。

β-HCG 是一类由机体内绒毛滋养层的合体滋养细胞所分泌的妊娠特异性标志物，当其水平异常时，多表示患者有妊娠的可能性；异位妊娠患者的病灶可刺激蜕膜细胞破坏和腹膜上皮细胞受到刺激，从而导致相应组织分泌 CA125，因此 CA125 可作为异位妊娠的一类检测、诊断指标；INH-A 由卵巢颗粒细胞分泌，可以反馈抑制垂体前叶促卵泡激素的释放，调节卵泡的生成，其水平可反映异位妊娠患者疾病预后。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清 β-HCG、CA125、INH-A 水平均显著低于参照组，提示米非司酮联合甲氨蝶呤可有效降低异位妊娠患者血清 β-HCG、CA125、INH-A 水平，控制病情进展。分析其原因可能为，米非司酮既是孕酮拮抗药物也是抗孕激素，可影响孕酮或糖皮质激素受体结合，对孕酮活性起到抑制作用，从而促使蜕膜细胞变性，孕囊坏死^[8]；同时米非司酮是一种抗孕酮类药物，主要通过阻止孕酮和其受体结合来使蜕膜变性、坏死，溶解黄体，降低血清孕酮浓度，终止妊娠^[9]。

卵巢是子宫内膜异位症的好发部位，异位在卵巢上的子宫内膜导致卵巢功能紊乱，同时可能出现卵泡发育受损，卵泡液中激素浓度发生改变，而卵巢的功能主要依靠皮质内的卵泡及神经、血管实现，如果患者卵巢皮质受到破坏，使卵泡数量明显减少而过早耗竭以至卵巢血管受损影响其血供，从而使卵巢功能减退。血清 LH 水平升高见于多囊卵巢综合征、原发性性腺功能低下、卵巢功能早衰、卵巢切除后以及更年期综合征或绝经期妇女；E₂ 是人体内最为重要的雌激素，当异位妊娠时可分泌大量的雌激素；血清 FSH 是由垂体前叶嗜碱性细胞分泌，当异位妊娠时会使其升高。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清 LH、E₂、FSH 水平均显著低于参照组，表示米非司酮联合甲氨蝶呤

•妇科专题

舒阴汤治疗细菌性阴道炎的疗效 及对患者炎性因子水平的影响

卓玛

(青海省藏医院妇科, 青海 西宁 810007)

摘要: **目的** 研究舒阴汤治疗细菌性阴道炎患者的临床疗效及其对炎性因子水平、性生活质量、复发情况的影响,为临床治疗提供依据。**方法** 选取2019年1月至2020年6月青海省藏医院收治的166例细菌性阴道炎患者,根据随机数字表法将其分为对照组(83例)和观察组(83例)。对照组患者采用苯扎溴铵溶液和甲硝唑片进行治疗,观察组患者在对照组的基础上采用舒阴汤进行治疗,两组患者均治疗3个月,治疗完成后均随访12个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前和治疗3个月后的临床症状评分、性生活质量评分、血清炎性因子水平,以及治疗后3、6、9、12个月的复发情况。**结果** 治疗3个月后,观察组患者临床总有效率为92.77%,显著高于对照组的80.72%;与治疗前比,治疗3个月后两组患者白带增多、外阴瘙痒、阴道灼烧痛、白带异味评分,以及血清白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平均显著降低,且观察组显著低于对照组;与治疗前比,治疗后3个月两组患者女性性功能指数量表(FSFI)评分均显著升高,且观察组显著高于对照组;治疗后6、9、12个月,观察组患者复发率显著低于对照组(均 $P<0.05$);治疗后3个月,两组患者复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 舒阴汤治疗细菌性阴道炎患者可有效提高其临床疗效,改善患者临床症状与性生活质量,减轻机体炎症反应,且可有效降低疾病的远期复发率。

关键词: 细菌性阴道炎;舒阴汤;苯扎溴铵;甲硝唑;炎性因子;性生活质量

中图分类号: R711.31

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.07.0013.04

作者简介: 卓玛,大学本科,主治医师,研究方向:妇科相关疾病的诊治。

治疗异位妊娠可有效改善其性激素水平。分析其原因可能为,米司非酮是一种抗孕激素药物,能够与孕酮结合,抑制靶器官中孕酮水平;同时米司非酮能够降低蜕膜组织内孕激素受体浓度,使得雌激素受体水平升高,使得孕酮丧失生理活性,诱导子宫内膜出血,使得孕卵停止发育^[10-11]。

综上,异位妊娠患者经米非司酮联合甲氨蝶呤治疗后,可有效改善患者性激素水平,控制病情进展,提高临床治疗效果,从而缓解患者的临床症状,且安全性较高,建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 金晶,王燕,黄燕明,等.复方米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠105例[J].医药导报,2016,35(6):619-621.
- [2] 曹元秀.甲氨蝶呤联合米非司酮改善异位妊娠生育需求患者内分泌功能及再次妊娠结局的作用[J].河北医药,2018,40(7):994-998.
- [3] 周晴晴,王爱敏,廉伟,等.口服自拟杀胚消癥汤加灌肠方联合米非司酮、甲氨蝶呤治疗异位妊娠的效果观察[J].中国妇幼保健,2019,34(10):2338-2341.
- [4] 叶芬,徐元屏.妇产科学[M].重庆:重庆大学出版社,2016:51-54.
- [5] 王玲云,夏淑华,金蕾,等.腹腔镜手术与甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的效果及对再孕影响的比较分析[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5104-5106.
- [6] 徐玲玲,陈炳香,彭洁琼,等.异位妊娠患者应用米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗的预期效果评价[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(12):2063-2065.
- [7] 罗书,黄勇,关红琼.米非司酮联合甲氨蝶呤在异位妊娠治疗中的效果和安全性观察[J].中国性科学,2018,27(5):93-95.
- [8] 刘云婷,褚树枝.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗早期异位妊娠的有效性及其对生育力的影响[J].海南医学,2015,26(3):430-431.
- [9] 张媛艳,陆勤.米非司酮联合甲氨蝶呤和中药汤剂治疗异位妊娠的临床疗效与安全性分析[J].中国妇幼保健,2016,31(13):2684-2686.
- [10] 吕琼琼,肖慧,王婷,等.米非司酮、甲氨蝶呤用于宫外孕保守治疗中的疗效及对患者 β -HCG、CA125的影响[J].中国性科学,2018,27(7):70-73.
- [11] 田轶,李海侠,广会娟,等.不同方式肌内注射甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠临床疗效对比分析[J].中国妇幼保健,2018,33(23):5641-5643.