

### 【临床研究】

作者简介:何全中(1975-),男,河南遂平人,硕士,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤微创治疗。

the MTX was dissolved in 20 mL saline and it was given to the patients by intravenous injection ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) at the end of the operation. All patients in the four groups took 50 mg MTX orally 12 hours after surgery, twice a day for three consecutive days. The operative time, intraoperative blood loss, serum human chorionic gonadotropin ( $\beta\text{-HCG}$ ) level, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level, inhibin A (INH-A) level, re-pregnancy time, and incidence of persistent ectopic pregnancy (PEP), tubal patency rate and incidence of adverse reactions were observed and compared in each group. **Results**

In the preoperative intramuscular injection group, the operation time was shorter and the intraoperative blood loss was lower than that in the intraoperative local injection group, postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $\beta\text{-HCG}$ , VEGF and INH-A in the preoperative intramuscular injection group were lower than those in the intraoperative local injection group, postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group ( $P < 0.05$ ). The re-pregnancy time in the preoperative intramuscular injection group was shorter than that in the postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the re-pregnancy time between the preoperative intramuscular injection group and the intraoperative local injection group ( $P > 0.05$ ). The tubal patency rate in the preoperative intramuscular injection group was higher than that in the intraoperative local injection group, postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group ( $P < 0.05$ ). The incidence of PEP in the preoperative intramuscular injection group was lower than that in the intraoperative local injection group, postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group ( $P < 0.05$ ). The complication rate of the preoperative intramuscular injection group, intraoperative local injection group, postoperation intramuscular injection group and postoperation intravenous injection group was 4.17% (2/48), 4.44% (2/45), 4.00% (2/50) and 18.37% (9/49), respectively. The complication rate in the postoperation intravenous injection group was higher than that in the preoperative intramuscular injection group, intraoperative local injection group and postoperation intramuscular injection group ( $\chi^2 = 4.863, 4.401, 5.172; P < 0.05$ ). **Conclusion** Preoperative intramuscular injection of MTX combined with minimally invasive surgery in the treatment of tubal pregnancy has short operation time, less intraoperative blood loss, high rate of tubal patency and low incidence of PEP.

**Key words:** tubal pregnancy; methotrexate; route of administration; minimally invasive surgery; human chorionic gonadotropin; tubal patency rate

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联合微创手术为现阶段临床治疗输卵管妊娠常用治疗方案,但关于MTX的有效给药方式尚存在争议。目前,对最佳的MTX治疗方案尚未达成共识。MTX治疗是否成功可能取决于MTX治疗方案和患者治疗前血清人绒毛膜促性腺激素( $\beta\text{-human chorionic gonadotropin}$ ,  $\beta\text{-HCG}$ )水平<sup>[1]</sup>。本研究对MTX常用的4种给药方式联合微创手术治疗输卵管妊娠的临床疗效进行比较,旨在为临床医师选择合适的MTX给药方式提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择新乡医学院第三附属医院2015年10月至2017年6月收治的192例输卵管妊娠患者为研究对象,病例纳入标准<sup>[1]</sup>:(1)经专科检查和影像学检查明确诊断为输卵管妊娠;(2)术前血 $\beta\text{-HCG} < 5\,000 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ;(3)凝血功能正常;(4)肝、肾功能正常。排除标准:(1)子宫形态异常;(2)合并其他重大躯体疾病;(3)既往有药物过敏史;(4)肝肾功能异常。根据MTX给药方式将患者分为术前肌肉注射组( $n = 48$ )、术中局部注射组( $n = 45$ )、术后肌肉注射组( $n = 50$ )和术后静脉注射组( $n = 49$ )。术前肌肉注射组患者年龄 $24 \sim 32$  ( $28.02 \pm 4.05$ )岁,停经时间 $42 \sim 52$  ( $47.13 \pm 4.88$ )d;

术中局部注射组患者年龄 $24 \sim 32$  ( $28.11 \pm 4.03$ )岁,停经时间 $44 \sim 54$  ( $49.02 \pm 4.71$ )d;术后肌肉注射组患者年龄 $24 \sim 32$  ( $27.95 \pm 4.11$ )岁,停经时间 $43 \sim 53$  ( $48.07 \pm 5.14$ )d;术后静脉注射组患者年龄 $24 \sim 32$  ( $28.17 \pm 4.10$ )岁,停经时间 $44 \sim 54$  ( $48.93 \pm 4.90$ )d;4组患者的年龄、停经时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经新乡医学院第三附属医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签字。

**1.2 治疗方法** 术前肌肉注射组患者术前肌肉注射MTX ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) (山西普德药业有限公司,国药准字H20066518),2 d后行微创手术;术后12 h口服50 mg米非司酮(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字H20033551),每日2次,连续3 d。术中局部注射组患者先行微创手术,取出孕囊后,将MTX溶于3 mL生理盐水中,于超声引导下在孕囊所在肌层局部注射 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ );术后12 h口服50 mg米非司酮,每日2次,连续3 d。术后肌肉注射组患者先行微创手术,手术结束时单次肌肉注射MTX ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ );术后12 h口服50 mg米非司酮,每日2次,连续3 d。术后静脉注射组患者先行微创手术,手术结束时将MTX溶于20 mL生理盐水中静脉注射,剂量为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;术后12 h口服50 mg米非司酮,每日2次,连续3 d。

**1.3 观察指标** (1)4 组患者手术时间、术中失血量;(2)术后第 4 天晨起采集空腹肘静脉血,检测患者血清  $\beta$ -HCG、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、抑制素 A(inhibin, INH-A)水平;(3)再次妊娠时间、持续性异位妊娠(persistent ectopic pregnancy, PEP)发生率、输卵管通畅率;(4)不良反应。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 4 组患者手术时间及术中失血量比较** 结果见表 1。术前肌肉注射组患者手术时间短于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,术中失血量少于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 4 组患者血清  $\beta$ -HCG、VEGF 及 INH-A 水平比较** 结果见表 2。4 组患者术前血清  $\beta$ -HCG、表 2 4 组患者血清  $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum $\beta$ -HCG, VEGF and INH-A amoxg the four groups								( $\bar{x} \pm s$ )
组别	n	$\beta$ -HCG/(U $\cdot$ L <sup>-1</sup> )		VEGF/(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )		INH-A/(ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )		
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	
术前肌肉注射组	48	1 209.15 $\pm$ 104.82	775.20 $\pm$ 103.91 <sup>a</sup>	381.52 $\pm$ 86.54	198.20 $\pm$ 38.96 <sup>a</sup>	209.65 $\pm$ 50.33	119.72 $\pm$ 8.95 <sup>a</sup>	
术中局部注射组	45	1 198.00 $\pm$ 110.39	832.47 $\pm$ 98.55 <sup>abc</sup>	324.68 $\pm$ 85.60	240.31 $\pm$ 35.99 <sup>abc</sup>	211.17 $\pm$ 49.56	130.28 $\pm$ 9.15 <sup>abc</sup>	
术后肌肉注射组	50	1 192.85 $\pm$ 120.36	870.75 $\pm$ 103.28 <sup>abc</sup>	319.91 $\pm$ 87.04	271.60 $\pm$ 40.10 <sup>abc</sup>	208.79 $\pm$ 50.21	138.02 $\pm$ 13.07 <sup>abc</sup>	
术后静脉注射组	49	1 192.85 $\pm$ 120.36	941.68 $\pm$ 110.25 <sup>ab</sup>	320.79 $\pm$ 87.11	289.05 $\pm$ 39.71 <sup>ab</sup>	212.08 $\pm$ 48.88	151.14 $\pm$ 10.99 <sup>ab</sup>	
F		0.494	10.032	0.362	13.059	0.043	8.177	
P		0.623	0.000	0.718	0.000	0.966	0.000	

注:与术前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术前肌肉注射组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与术后静脉注射组比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 4 组患者再次妊娠时间、输卵管通畅率及 PEP 发生率比较** 结果见表 3。术前肌肉注射组患者再次妊娠时间短于术后肌肉注射组和术后静脉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术后肌肉注射组与术后静脉注射组患者再次妊娠时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术前肌肉注射组患者再次妊娠时间与术中局部注射组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术前肌肉注射组患者输卵管通畅率高于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组患者输卵管通畅率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );术前肌肉注射组患者 PEP 发生率低于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组患者 PEP 发生率

VEGF、INH-A 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。4 组患者术后血清  $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A 水平低于术前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术前肌肉注射组患者术后血清  $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A 水平低于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后静脉注射组患者术后血清  $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A 水平高于术中局部注射组、术后肌肉注射组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术中局部注射组患者术后血清  $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A 水平与术后肌肉注射组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 4 组患者手术时间及术中失血量比较

Tab.1 Comparison of the operation time and intraoperative blood loss among the four groups				( $\bar{x} \pm s$ )
组别	n	手术时间/min	术中失血量/mL	
术前肌肉注射组	48	40.51 $\pm$ 6.14	23.85 $\pm$ 4.90	
术中局部注射组	45	45.85 $\pm$ 6.05 <sup>a</sup>	29.20 $\pm$ 4.52 <sup>a</sup>	
术后肌肉注射组	50	49.15 $\pm$ 6.22 <sup>a</sup>	31.44 $\pm$ 4.58 <sup>a</sup>	
术后静脉注射组	49	57.82 $\pm$ 5.93 <sup>a</sup>	41.36 $\pm$ 8.20 <sup>a</sup>	
F		2.961	5.030	
P		0.010	0.000	

注:与术前肌肉注射组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 4 组患者再次妊娠时间、输卵管通畅率及 PEP 发生率比较

Tab.3 Comparison of the re-pregnancy time, tubal patency rate and the incidence of PEP among the four groups				
组别	n	再次妊娠时间/月	输卵管通畅/例(%)	PEP/例(%)
术前肌肉注射组	48	12.25 $\pm$ 2.29	43(89.58)	4(8.33)
术中局部注射组	45	13.00 $\pm$ 2.32	36(80.00) <sup>a</sup>	11(24.44) <sup>a</sup>
术后肌肉注射组	50	18.89 $\pm$ 2.55 <sup>a</sup>	37(54.00) <sup>a</sup>	12(24.00) <sup>a</sup>
静脉注射组	49	19.02 $\pm$ 2.45 <sup>a</sup>	35(71.43) <sup>a</sup>	14(28.57) <sup>a</sup>
F/ $\chi^2$		4.901	5.033	4.107
P		0.000	0.014	0.025

注:与术前肌肉注射组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 4 组患者不良反应发生率比较** 术前肌肉注射组患者术后出现白细胞下降 1 例,消化系统症状 1 例,并发症发生率为 4.17%(2/48);术中局部注射组患者术后出现白细胞下降 1 例,转氨酶升高

1例,消化系统症状1例,并发症发生率为6.67%(3/45);术后肌肉注射组患者术后出现转氨酶升高1例,消化系统症状1例,并发症发生率为4.00%(2/50);术后静脉注射组患者术后白细胞下降4例,转氨酶升高2例,消化系统症状3例,并发症发生率为18.37%(9/49);术后静脉注射组患者不良反应发生率高于术前肌肉注射组、术中局部注射组和术后肌肉注射组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.863, 4.401, 5.172, P < 0.05$ );术前肌肉注射组、术中局部注射组、术后肌肉注射组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

输卵管妊娠为最常见的异位妊娠类型,约占全部异位妊娠的95%<sup>[2]</sup>。近年开展的流行病学调查结果显示,受宫腔镜应用范围扩大、人工流产率升高等因素的影响,输卵管妊娠发病率呈升高趋势,严重影响女性生殖健康和心理健康<sup>[3,4]</sup>。长期以来,手术一直是临床治疗异位妊娠的有效方式,但由于绒毛组织清理不彻底等原因,患者术后PEP的发生率较高,且一部分患者术后会丧失生育功能<sup>[5,6]</sup>。

MTX联合微创手术治疗输卵管妊娠的疗效已得到大量研究的证实<sup>[7]</sup>。现阶段,关于该治疗方案的研究集中于MTX给药方式对整体疗效的影响。本研究对MTX术前肌肉注射、术中局部注射、术后肌肉注射、术后静脉注射4种给药方式联合微创手术治疗输卵管妊娠的疗效进行评价,结果显示,与术中局部注射、术后肌肉注射和术后静脉注射组相比,术前肌肉注射组患者再次妊娠间隔时间短、输卵管通畅率高、PEP发生率低,而术后静脉注射组患者术后不良反应发生率最高。在手术治疗临床相关指标、术后生物化学指标水平方面,术前肌肉注射均具有明显优势,且术后不良反应发生率较低。根据上述研究结果得出,MTX术前预处理治疗输卵管妊娠可提高手术的安全性,有利于避免输卵管组织结构的二次破坏,保护输卵管功能。

近年来,国内外报道的关于MTX联合手术治疗异位妊娠的研究中,MTX的给药方式多为术前给药和术中给药<sup>[8-10]</sup>,与本研究给药方式相同的课题研究较少。黄慧菲等<sup>[8]</sup>研究发现,微创手术术前肌肉注射MTX,更有助于缩短手术时间,减少术中失血量和不良反应,促进患者血清 $\beta$ -HCG水平下降。本研究结果显示,术前肌肉注射组患者术后血清 $\beta$ -HCG、VEGF、INH-A水平低于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,术前肌肉注射组患者再次妊娠时间短于术后肌肉注射组和术后静脉注

射组;术前肌肉注射组患者输卵管通畅率高于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组,且PEP发生率低于术中局部注射组、术后肌肉注射组和术后静脉注射组;术后静脉注射组患者不良反应发生率高于术前肌肉注射组、术中局部注射组和术后肌肉注射组。提示微创手术术前肌肉注射MTX治疗输卵管妊娠能够获得更确切的疗效,分析其原因可能为:术前肌肉注射MTX对滋养叶细胞的生长发育产生了抑制作用,能够加速胚胎滋养叶细胞的分裂和坏死,降低孕囊从输卵管壁剥离的难度,减轻输卵管损伤<sup>[10-11]</sup>。相对于术中给药,药效发挥更彻底,而术后给药则无上述功效,因此在剥离孕囊时产生的创面较大,更易发生风险事件<sup>[12]</sup>。

综上所述,MTX术前肌肉注射联合微创手术治疗输卵管妊娠手术时间短、术中失血量少、输卵管通畅率高、PEP发生率低,近期疗效可靠,值得在临床推广应用。

### 参考文献:

- [1] 王玉东,陆琦. 输卵管妊娠诊治的中国专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(7): 780-787.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 51-56.
- [3] 唐晓容. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22(8): 552-554.
- [4] OHANNESSIAN A, CROCHET P, COURBIERE B, et al. Methotrexate treatment for ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: a case-control study[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2016, 44(6): 341-344.
- [5] 朱琴. 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠的疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(10): 1506-1508.
- [6] 宋晓燕, 陈清蓉, 付绍敏. 甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠疗效分析[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1): 152-154.
- [7] 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.
- [8] 黄慧菲, 周洪友, 王福美, 等. 甲氨蝶呤不同给药方式联合米非司酮治疗输卵管妊娠术后持续性异位妊娠效果分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(3): 58-61.
- [9] 马春燕. 术前应用药物联合腹腔镜保守性手术治疗异位妊娠的临床价值[J]. 医学信息, 2015, 28(47): 355.
- [10] 崔芳, 徐珊, 史红, 等. 甲氨蝶呤不同给药方法联合腹腔镜手术治疗输卵管妊娠[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(45): 3663-3666.
- [11] 徐巧波, 顾红红, 陈青红. 小剂量甲氨蝶呤联合腹腔镜保守手术治疗异位妊娠的疗效[J]. 中国性科学, 2014, 23(2): 53-55.
- [12] 郭刚. 腹腔镜手术后米非司酮联合甲氨蝶呤预防输卵管妊娠后持续性异位妊娠临床疗效分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(11): 766.

(本文编辑:杨博 英文编辑:杨博)