

## · 临床研究 ·

# 超声引导下甲氨蝶呤局部注射联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠

李海侠\* 田 轶 广会娟

(汉中市人民医院妇产科, 汉中 723000)

**【摘要】 目的** 探讨超声引导下甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)局部注射联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠的疗效。**方法** 2013 年 1 月 ~ 2014 年 2 月对 120 例未破裂型输卵管妊娠, 在 B 超引导下在未破裂型输卵管妊娠囊内注射 MTX 1 mg/kg, 同时口服米非司酮 75 mg, 2 次/d, 共 4 d。**结果** 超声引导下 112 例 1 次穿刺成功, 8 例 2 次穿刺成功。80 例 (66.7%) 治疗后第 4 天  $\beta$ -hCG 下降  $>15\%$ , 10 例 (8.3%) 无明显变化, 30 例 (25.0%) 上升, 但  $<15\%$ 。105 例治疗后第 7 天  $\beta$ -hCG 下降  $>15\%$ , 治疗后第 14 天进一步下降, 1 个月后降为阴性, 腹痛明显缓解至消失, 阴道流血停止, 包块缩小或消失, 治疗成功率 87.5% (105/120)。住院费用 1208.5 ~ 2722.6 元, 平均 1859.4 元。余 15 例腹腔镜手术治疗。**结论** 超声引导下 MTX 局部注射联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠简便、安全。

**【关键词】** 异位妊娠; 超声引导; 甲氨蝶呤; 米非司酮

中图分类号: R714.22

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)10-0907-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.10.013

**Ultrasound-guided Local Injection of MTX Combined with Mifepristone for Unruptured Tubal Pregnancy** Li Haixia, Tian Yi, Guang Huijuan. Department of Obstetrics and Gynecology, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, China  
Corresponding author: Li Haixia, E-mail: lhx\_0326@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the therapeutic effect of ultrasonic guidance MTX local injection combined with mifepristone in the treatment of unruptured tubal pregnancy. **Methods** From January 2013 to February 2014, a total of 120 cases of unruptured tubal pregnancy were given injection of MTX 1 mg/kg in the capsule under ultrasonic guidance and oral administration of mifepristone 75 mg twice a day for 4 days. **Results** Ultrasound-guided puncture was successfully completed at first time in 112 cases and at second time in 8 cases. Four days after treatment, the  $\beta$ -hCG decreased by more than 15% in 80 cases (66.7%), had no significant change in 10 cases (8.3%), and increased by less than 15% in 30 cases (25.0%). The  $\beta$ -hCG decreased by more than 15% at the seventh day in 105 cases (87.5%), and had a further decline at the 14th day, and dropped to normal after a month, with abdominal pain relieved, vaginal bleeding stopped, and abdominal mass shrunk or disappeared. The treatment successful rate was 87.5% (105/120). The hospitalization costs was 1208.5 - 2722.6 yuan, with an average of 1859.4 yuan. **Conclusion** Under ultrasonic guidance, MTX local injection combined with mifepristone in the treatment of unruptured tubal pregnancy is a simple and safe method.

**【Key Words】** Ectopic pregnancy; Ultrasonic guidance; Methotrexate; Mifepristone

由于盆腔炎患病率的增加、助孕技术应用等因素, 近 30 年异位妊娠的患病率呈上升趋势, 患病率增加 6 倍, 现约为 1%, 是妇产科患者主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>, 其中以输卵管妊娠最常见。输卵管妊娠是妇产科常见的急腹症之一, 也是妊娠早期孕妇死亡的主要原因之一。传统治疗方法为手术治疗, 目前,

经阴道超声检查与血绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hCG)检测 2 种方法相结合对输卵管妊娠的早期诊断有较高的特异性和敏感性, 使大多数输卵管妊娠能够在破裂之前得到诊断, 为输卵管妊娠采取保守治疗提供了时机和条件<sup>[2]</sup>。超声介入治疗是介于手术和非手术的一种微创治疗, 在超声引导下穿刺将甲氨蝶

\* 通讯作者, E-mail: lhx\_0326@163.com

呤 (methotrexate, MTX) 直接注入输卵管妊娠囊内, 无明显的不良反应, 免除手术治疗所造成的创伤, 减少治疗费用, 是一种简便、安全治疗输卵管妊娠的方法。如果保守治疗失败, 改急诊腹腔镜手术<sup>[3]</sup>。我科 2013 年 1 月 ~ 2014 年 2 月在超声引导下局部注射 MTX 联合米非司酮治疗未破裂型输卵管妊娠 120 例, 报道如下。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

本组 120 例, 年龄 17 ~ 27 岁, ( $22 \pm 5$ ) 岁。停经 42 ~ 56 d, 平均 47 d。115 例阴道不规则出血, 量少, 下腹隐痛; 5 例停经, 下腹不适, 但无阴道出血。生命体征平稳, 无腹腔内出血征象。阴道超声: 宫腔内空虚, 宫旁不均质低回声包块, 包块直径 2.0 ~ 3.9 cm, 平均 3.3 cm; 5 例见胚芽及原始心管搏动, 无明显腹腔内积液,  $\beta$ -hCG 104.33 ~ 4896.47 U/L, 中位数 345.21 U/L。

输卵管妊娠诊断标准: ①停经 6 ~ 8 周, 有阴道少量出血; ②轻度下腹压痛及反跳痛; ③血  $\beta$ -hCG 阳性; ④阴道超声示宫腔内空虚, 宫旁不均质低回声包块, 部分见胚芽及原始心管搏动。

病例选择标准: 患者生命体征平稳, 轻度腹痛, 阴道少量出血, 无明显活动性腹腔内出血。有生育要求, 不愿手术, 自愿选择药物保守治疗。 $\beta$ -hCG 100 ~ 5000 U/L, 包块直径  $\leq 4$  cm; 血常规大致正常, 肝功、肾功正常, 心电图正常。

### 1.2 方法

排空膀胱后取截石位。碘伏消毒阴道及宫颈 2 次, 将消毒的阴道探头 (频率 3.5 ~ 5.5 MHz) 插入阴道内, 明确孕囊的位置、大小, 与毗邻脏器的关系。确定穿刺点和进针深度, 用一次性 PTC 21G 穿刺针经阴道刺入孕囊, 5 ml 注射器抽吸囊内液, 缓慢注入 5 ml 含 MTX (1 mg/kg) 的注射液。38 例经阴道 B 超检查, 穿刺针无法避开肠管或大血管, 经腹穿刺成功。术后开始口服米非司酮 75 mg, 2 次/d, 共 4 d。术后第 4、7、14、30 天测  $\beta$ -hCG 和复查 B 超, 观察盆腔包块和  $\beta$ -hCG 变化。术前和术后 3 d 查血常规、凝血四项、肝功能、肾功能、心电图。

### 1.3 观察指标

$\beta$ -hCG、盆腔包块变化、腹腔内出血、不良反应 (恶心、呕吐等胃肠道反应, 脱发, 口腔溃疡, 复查血常规了解骨髓抑制情况, 肝肾功能检查)。

治疗成功标准<sup>[4]</sup>: 腹痛及阴道出血症状消失, 包块缩小或消失, 无腹腔内出血; 治疗后 3 ~ 4 周血  $\beta$ -hCG 恢复或接近正常。失败标准 (出现任 1 条为失败): 治疗后出现明显腹痛; 腹腔内出血; 生命体征不稳定; 包块明显增大; 治疗后 7 d 血  $\beta$ -hCG 持续不降或持续升高。治疗失败改腹腔镜手术治疗。

## 2 结果

超声引导下 112 例 1 次穿刺成功, 其中 81 例经腹壁穿刺成功, 31 例经阴道穿刺成功; 8 例 2 次穿刺成功; 5 例经腹壁穿刺失败, 改经阴道穿刺后成功, 3 例经阴道穿刺失败, 改经腹壁穿刺成功。MTX 注射后心管搏动消失。80 例 (66.7%) 治疗后第 4 天  $\beta$ -hCG 下降  $> 15\%$ , 10 例 (8.3%) 无明显变化, 30 例 (25.0%) 上升, 但  $< 15\%$ 。105 例 (87.5%) 治疗后第 7 天  $\beta$ -hCG 下降  $> 15\%$ , 治疗后第 14 天进一步下降, 1 个月后降为阴性, 腹痛明显缓解至消失, 阴道流血停止, 包块缩小或消失。余 15 例中, 1 例术后 1 d 下腹疼痛明显, 患者要求腹腔镜手术, 术中见包块未破裂; 14 例均在治疗后 7 d 内包块破裂, 腹腔内出血, 急诊行腹腔镜手术, 其中 12 例治疗前血  $\beta$ -hCG  $> 1000$  U/L, 1 例血  $\beta$ -hCG 4850 U/L, 1 例血  $\beta$ -hCG 4883 U/L, B 超附件区包块  $> 3$  cm。治疗成功率 87.5% (105/120)。

不良反应: 10 例出现轻微恶心、食欲差, 2 d 后自行缓解; 5 例白细胞下降至  $3 \times 10^9$ /L, 口服地榆升白片后恢复正常; 1 例治疗后 1 周出现骨髓抑制, 白细胞、血小板、红细胞均明显下降, 伴口腔溃疡, 经支持对症处理, 隔离预防感染等综合治疗后 2 周恢复正常; 无明显脱发病例。复查肝功能、肾功能、心电图均未见明显异常。本方法不需要麻醉, 不需要腹腔镜器械, 费用 1208.5 ~ 2722.6 元, 平均 1859.4 元。

## 3 讨论

MTX 是一种抗代谢类抗肿瘤药物, 属于叶酸类似物, 可与二氢叶酸还原酶结合并抑制其作用, 使四氢叶酸形成障碍, 从而干扰 RNA 和 DNA 的合成。MTX 能够抑制滋养细胞增生, 破坏绒毛, 使胚胎停止发育, 坏死、脱落, 最终吸收。研究表明: 滋养细胞对 MTX 极其敏感, 应用 MTX 几分钟后即可使滋养细胞内叶酸在无活性的氧化状态下积储, 1 ~ 24 h 内抑制细胞内胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成, 致滋养细胞死亡<sup>[4]</sup>。何善阳<sup>[5]</sup>报道在异位妊娠

中单独使用 MTX 治疗成功率可达到 72.3%。米非司酮具有抗孕酮作用,引起妊娠的绒毛组织和蜕膜变性,内源性前列腺素释放,促使 LH 下降,黄体萎缩,使依赖黄体发育的胚胎死亡而发生流产<sup>[6]</sup>,最后局限在输卵管腔内吸收或与输卵管分离出血。由于米非司酮拮抗孕酮的作用,靶组织主要是含有高浓度孕酮受体的蜕膜组织,对其他组织细胞作用较弱,不会引起子宫、输卵管平滑肌的强烈收缩而导致妊娠的输卵管破裂。使用米非司酮治疗异位妊娠的成功率也可达到 87.7%<sup>[7]</sup>。由于 MTX 与米非司酮治疗异位妊娠的作用机制各不相同,作用点不同,两者互不抵触<sup>[8]</sup>,联合使用治疗异位妊娠的成功率 81%<sup>[4]</sup>。由于直接将 MTX 注入孕囊,孕囊局部药物浓度高,药物流失少,最大限度地杀死胚胎,减少全身用药不良反应,可以起到事半功倍的作用。治疗后监测血清  $\beta$ -hCG 能直接反映存在滋养细胞多少<sup>[9]</sup>。本组超声引导下 MTX 局部注射联合米非司酮治疗成功率 87.5% (105/120),与上述文献成功率相似,成功率无明显提高,考虑与病例选择相关:①除外血  $\beta$ -hCG < 100 U/L;②选择血  $\beta$ -hCG 2000 ~ 5000 U/L;③选择 B 超附件区包块 3 ~ 3.9 cm。14 例治疗失败与治疗前  $\beta$ -hCG > 1000 U/L、有胎心搏动有关,且治疗后  $\beta$ -hCG 下降缓慢,或不下降。我们认为治疗前  $\beta$ -hCG > 1000 U/L,附件区包块 > 3 cm,失败率明显增加。治疗前  $\beta$ -hCG > 5000 U/L,失败率会增加约 13%<sup>[7]</sup>。使用 MTX 之前 48 h 内  $\beta$ -hCG 上升 > 66%,输卵管破裂率高<sup>[10]</sup>。因此,治疗前  $\beta$ -hCG 水平越低或治疗后下降越快,成功率越高。

超声引导下 MTX 局部注射联合米非司酮治疗未破裂输卵管妊娠不需要硬膜外麻醉或全身麻醉,且不需要开腹,避免麻醉风险、开腹或腹腔镜手术创伤及术后并发症,一次性 PTC 21G 穿刺针穿刺妊娠囊对输卵管的干扰最少,创伤也最小。超声是一种无创伤、无痛苦、可以重复进行的诊断技术<sup>[11,12]</sup>,超声引导具有实时显像、灵敏度高,引导准确、损伤小的特点,选择恰当穿刺途径,能够缩短穿刺距离,进一步减小损伤。MTX 局部使用改变了以往异位妊

娠大多数手术治疗和全身用药的治疗方法,能保留患者的输卵管,为要求生育者提供更多的受孕可能,对未生育渴望保留生育能力的患者提供了一条新的微创治疗途径。本方法不需要麻醉,不需要腹腔镜器械,节约了医疗资源(不需要麻醉师)。

总之,超声引导下 MTX 局部注射联合米非司酮治疗未破裂输卵管妊娠微创、经济,患者易接受,充分发挥了介入超声的微创技术,疗效确切,治愈率高,具有临床推广价值,但也有一定的失败率,应严格选择病例:希望保留生育功能,血  $\beta$ -hCG < 1000 IU/L,附件包块 < 3 cm,无胎心搏动的患者为宜。

## 参考文献

- 1 王文慧,帅翰林,罗 新. 异位妊娠保守治疗危险因素的 Logistic 回归分析. 广东医学, 2008, 29(7): 1140 - 1142.
- 2 卢 萍,李 勤,张 前,等. HCG 在早期异位妊娠治疗中的应用. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(9): 904 - 905.
- 3 马成斌. 腹腔镜在异位妊娠诊治中的价值. 中国微创外科杂志, 2006, 6(5): 362 - 364.
- 4 谢 幸,苟文丽,主编. 妇产科学. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013. 51 - 56.
- 5 何善阳. 米非司酮在异位妊娠保守治疗中的价值. 实用医学杂志, 2005, 21(22): 2565 - 2566.
- 6 谭白菊,银 萍. 异位妊娠的保守治疗进展. 吉林医学, 2010, 31(21): 123 - 125.
- 7 罗桂晶,付晓丹. 米非司酮治疗异位妊娠 106 例分析. 中华医学研究杂志, 2003, 3(4): 346 - 346.
- 8 刘建凤,张振华. 异位妊娠保守治疗疗效比较. 中华中西医杂志, 2010, 8(3): 25 - 26.
- 9 黄晓斌,柳晓春. 腹腔镜保守性手术后持续性异位妊娠的有关因素分析. 中国微创外科杂志, 2012, 12(10): 873 - 875.
- 10 张丙忠,张 萃,王丽娟,等. 影响异位妊娠保守治疗疗效的临床特征分析. 中国妇幼保健, 2007, 22(2): 1643 - 1645.
- 11 周永昌,郭万学,主编. 超声医学. 第 4 版. 北京:科学技术文献出版社, 2002. 5023 - 5032.
- 12 潘 农,顾江红,王联欢,等. 未破裂型输卵管妊娠超声引导下注射氨甲蝶呤治疗的价值. 中国医学影像技术, 2000, 16(12): 1095 - 1097.

(收稿日期:2015 - 03 - 23)

(修回日期:2015 - 06 - 01)

(责任编辑:李贺琼)