# 甲氨蝶呤两种方案治疗异位妊娠的临床研究

张平贵，申毓婷，包怡榕*
（同济大学附属第一妇婴保健院急诊妇科，上海 201204）

**摘要：目的** 探讨对异位妊娠患者进行药物治疗时使用两种不同甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）治疗方案的临床疗效，为临床制定药物治疗方案提供理论依据。**方法** 选取 2018 年 6 月 30 日至 2021 年 6 月 30 日收治于同济大学附属第一妇婴保健院急诊妇科进行 MTX 治疗的异位妊娠患者（共计 548 例）作为研究对象，根据 MTX 治疗方案的不同，分为 A 组（单剂量方案组，$n$ = 495）和 B 组（两剂量方案组，$n$ = 53），对两组患者的临床数据特征及治疗结局等数据进行比较分析。**结果** A 组住院时间中位数为 10.00（7.50，14.50）d，B 组住院时间中位数为 16.75（13.87，20.00）d，两组总体住院时间分布存在统计学差异（$Z$ = −5.774，$P$ < 0.001）。A 组住院费用中位数为 3 945.00（2 880.30, 5 166.50）元，B 组住院费用中位数为 4 889.60（4 106.30, 6 697.68）元，两组总体住院费用分布存在统计学差异（$Z$ = −3.714，$P$ < 0.001）。A 组血清 β-HCG 恢复时间的中位数为 20.00（14.00, 26.00）d，B 组血清 β-HCG 恢复时间的中位数为 23.50（18.00, 30.00）d，两组总体血清 β-HCG 恢复时间分布存在统计学差异（$Z$ = −2.816，$P$ = 0.005）。两组治疗成功率、重复单次给药率、包块消失时间及不良反应发生率均无统计学差异（$P$ > 0.05）。**结论** MTX 两种治疗方案在异位妊娠保守治疗中均安全、有效，单剂量方案在住院时间及住院费用方面性价比更高。

**关键词**：异位妊娠；药物治疗；甲氨喋呤
**中图分类号**：R979.1$^{+}$2；R714.22　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）07-0895-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.015

# Clinical study of two methotrexate regimens in the treatment of ectopic pregnancy

ZHANG Pinggui, SHEN Yuting, BAO Yirong*
（*Department of Emergency Gynecology, Shanghai First Maternal and Infant Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 201204, China*）

**Abstract:** ***Objective*** To explore the clinical efficacy of two groups of different methotrexate（MTX）treatment schemes patients with ectopic pregnancy, and provide theoretical basis for clinical treatment. ***Methods*** A total of 548 patients with ectopic pregnancy treated with MTX in our hospital from June 30, 2018 to June 30, 2021 were selected as the research objects. According to different MTX treatment schemes, they were divided into group A（single-dose regimen group, $n$= 495）and group B（two-dose regimen group, $n$=53）. The clinical data characteristics and treatment effects of the two groups were compared and analyzed. ***Results*** The median of hospitalization time in group A was 10.00（7.50, 14.50） days, and that was 16.75（13.87, 20.00） days in group B, and there was significant difference in the average hospitalization time between the two groups（$Z$=−5.774, $P$<0.001）. The median hospitalization cost in group A was 3945.00（2880.30, 5166.50） yuan, and that was 4889.60（4106.30,6697.68） in group B, and there was a statistical difference in the overall distribution of hospitalization cost between the two groups（$Z$=−3.714, $P$<0.001）. The median time of serum β-HCG turning negative was 20.00（14.00, 26.00） days in group A and 23.50（18.00, 30.00） days in group B, and there was a statistical difference in the time distribution of serum β-HCG turning negative between the two groups（$Z$=−2.816, $P$=0.005）. There were no significant differences between the two groups in the success rate of treatment, the rate of repeated single administration, the disappearance time of mass and the incidence of adverse reactions（$P$>0.05）. ***Conclusion*** Both MTX treatment regimens are safe and effective in the conservative treatment of ectopic pregnancy. The single dose regimen more cost-effective in terms of hospitalization time and hospitalization expenses.

**Key words:** ectopic pregnancy; medication; methotrexate

**收稿日期**：2021-12-09
**作者简介**：张平贵，住院医师，研究方向：异常妊娠、妊娠内分泌相关疾病。
**通信作者**：包怡榕，主任医师，研究方向：妊娠相关内分泌疾病及早产相关疾病。

异位妊娠是指受精卵在子宫腔外着床，是妇科最常见的急腹症，也是导致妊娠早期孕妇死亡的主要原因[1]，其发生率呈逐年上升趋势，且发病年龄呈年轻化趋势[2]。异位妊娠的治疗方法主要有期待治疗、药物治疗以及手术治疗，手术治疗主要是切除病变侧的输卵管，虽然治疗彻底，住院时间短，但也破坏了生育功能，而年轻且有生育要求的患者更希望通过保守治疗来保留输卵管，保护生育功能，因此更倾向于药物保守治疗。甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）是目前公认的安全、有效的治疗药物，但对其最佳治疗方案尚未达成共识[3]。现有文献[3]报道共有3种MTX治疗方案被用于治疗异位妊娠，分别为单剂量方案、两剂量方案及多剂量方案。与单剂量法相比，多剂量方案的不良反明显增加，而两剂量方案与单剂量方案的治疗成功率及安全性相似，故大多倾向于这两种方案，但目前仍无统一的单剂量和两剂量方案的选择标准。本文主要通过比较两种不同MTX治疗方案对异位妊娠保守治疗临床疗效，为临床治疗方案的选择进一步提供参考依据。

## 1 资料方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2018年6年30日至2021年6年30日收治在我院急诊妇科的异位妊娠患者，在告知异位妊娠的风险和治疗方式后选择MTX保守治疗的患者为研究对象。纳入标准为：生命体征平稳，血清β-HCG ＜ 3 500 mIU/ml，异位妊娠未破裂，无明显腹腔内出血，附件区包块＜ 40 mm、未见心管搏动，同时具备随访条件，排除MTX治疗绝对禁忌证。排除标准：特殊部位异位妊娠（如宫角妊娠、宫颈妊娠等）、术前化验异常（白细胞低或肝脏转氨酶升高）。本研究通过伦理委员会审核（KS21304），所有患者均知情同意。

### 1.2 研究方法

根据不同治疗方案将所有患者分为A组（单剂量方案组）及B组（两剂量方案组）。具体治疗方案如下[3]。

单剂量方案：D1单一剂量肌注50 mg/m$^2$MTX。于注射后D4及D7监测血清β-HCG水平，若血清β-HCG下降≥15%，每周随访血清β-HCG水平直至正常；若血清β-HCG下降＜15%，再次肌注50 mg/m$^2$ MTX，继续监测血清β-HCG水平；若2次治疗后血清β-HCG水平不降，则考虑手术治疗。

两剂量方案：D1第1次剂量肌注50 mg/m$^2$ MTX，D4第2次剂量肌注50 mg/m$^2$ MTX。肌注MTX后的D4及D7监测血清β-HCG水平，如果血清β-HCG下降≥15%，每周随访血清β-HCG水平直至正常；若血清β-HCG下降＜15%，D7再次肌注50 mg/m$^2$ MTX。D11监测血清β-HCG，若血清β-HCG较D7下降≥15%，每周随访血清β-HCG水平直至正常；若D11血清β-HCG较D7下降＜15%，D11再次肌注50 mg/m$^2$ MTX。D14监测血清β-HCG水平，如果在4次剂量后血清β-HCG仍不降，认为保守治疗失败，则考虑手术治疗。

两组所用MTX均由辉瑞制药有限公司生产，2 ml ： 50 mg。

### 1.3 观察指标

记录两组重复单次给药率、血清β-HCG恢复至正常水平所需的时间、盆腔包块消失的时间、住院时间及住院费用等，计算治疗成功率，公式如下：成功率＝治疗有效例数／总例数 ×100%。

治疗结果判定参见文献[3-4]。治疗成功：治疗后，血清β-HCG水平逐渐下降至正常，盆腔包块缩小或者消失。治疗失败：在治疗过程中出现血压下降、脉搏增快，血红蛋白持续下降，腹痛明显加重等急腹症情况；经强化治疗后，血清β-HCG水平仍持续上升或较治疗前水平下降＜15%，彩超显示附件包块无变化或增大者，盆腔积液明显增多等而行手术治疗者。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS21.0统计软件进行统计学分析。经检验数据呈偏态分布，计量资料用中位数和四分位数

表示，组间比较用秩和检验（非参数检验）；计数资料以 $n$(%) 表示，采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

如表 1 所示，根据入选条件，A 组共纳入 495 例患者，B 组共纳入 53 例患者。基线期，两组患者的年龄、体质量指数 (body mass index，BMI)、停经天数及血清 β-HCG 水平等一般资料比较，差异无统计学意义。但 A 组包块大小中位数为 15.67(12.00, 19.50) mm，B 组为 13.67(9.84, 17.00) mm，差异具有统计学意义 ($Z = -2.863$，$P = 0.004$)。

### 2.2 两组治疗成功率比较

A 组 495 例中治疗成功 304 例，治疗失败行手术治疗 191 例，成功率为 61.41%。B 组 53 例中治疗成功 38 例，治疗失败行手术治疗 15 例，成功率为 71.70%。虽然 B 组成功率略高于 A 组，但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.158$，$P = 0.142$)。

### 2.3 两组治疗成功者一般资料比较

由表 2 可见，在 MTX 治疗成功案例中，基线期，两组患者的年龄、BMI、停经天数及血清 β-HCG 水平等一般资料比较，无统计学差异 ($P > 0.05$)，具有可比性。

### 2.4 两组治疗成功者临床结局比较

由表 3 所示，A 组住院时间短于 B 组，A 组住院费用低于 B 组，A 组血清 β-HCG 恢复至正常水平所用时间少于 B 组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外，虽然 B 组包块消失所用时间少于 A 组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

### 2.5 两组重复给药次数比较

A 组治疗成功案例中重复单次给药 43 例，重复单次给药率为 14.14%，B 组治疗成功案例中重复单



**表 1 两组一般资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| 项目 | A组 ($n$=495) | B组 ($n$=53) | $Z$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄/岁 | 30.00(28.00, 33.50) | 31.00(28.00, 35.00) | −1.619 | 0.106 |
| BMI/kg·m$^{-2}$ | 21.33(19.53, 23,44) | 21.64(20.08, 24.17) | −1.033 | 0.302 |
| 停经天数/d | 43.00(39.00, 49.00) | 43.00(39.00, 48.00) | −0.502 | 0.616 |
| 孕酮/ng·ml$^{-1}$ | 3.74(2.05, 7.00) | 4.56(3.08, 6.46) | −0.839 | 0.402 |
| 包块大小/mm | 15.67(12.00, 19.50) | 13.67(9.84, 17.00) | −2.863 | 0.004 |
| 盆腔积液/mm | 10.00(0.00, 19.00) | 10.00(0.00, 16.50) | −0.395 | 0.693 |
| 血清β-HCG/mIU·ml$^{-1}$ | 412.60(227.60, 710.85) | 462.10(230.60, 936.40) | −0.832 | 0.406 |
| 内膜厚度/mm | 8.00(5.00, 11.00) | 7.60(6.00, 12.25) | −1.081 | 0.280 |

**表 2 两组治疗成功者一般资料比较**

**Table 2 Comparison of baseline characteristics between the two groups with successful treatment**

| 项目 | A组 ($n$=304) | B组 ($n$=38) | $Z$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄/岁 | 30.00(28.00, 33.50) | 31.5(28.00, 37.00) | −1.663 | 0.096 |
| BMI/kg·m$^{-2}$ | 21.37(19.48, 23,71) | 21.47(19.91, 24.33) | −0.425 | 0.671 |
| 停经天数/d | 43.00(39.00， 49.00) | 43.50(39.00, 49.50) | 0.000 | 1.000 |
| 孕酮/ng·ml$^{-1}$ | 3.27(1.75, 6.00) | 3.95(2.15, 6.41) | −1.040 | 0.298 |
| 包块大小/mm | 15.67(12.17, 19.67) | 16.67(12.59, 19.08) | −0.161 | 0.872 |
| 盆腔积液/mm | 10.00(0.00, 19.00) | 10.00(0.00, 15.50) | −0.169 | 0.866 |
| 血清β-HCG/mIU·ml$^{-1}$ | 328.80(178.20, 571.25) | 389.60(181.33, 943.00) | −1.564 | 0.118 |
| 内膜厚度/mm | 8.00(5.00, 10.85) | 7.35(5.00, 12.00) | −0.546 | 0.585 |

表 3 两组治疗成功者临床结局比较

Table 3 Comparison of clinical outcomes between the two groups after successful treatment

| 指标 | A组（$n$=304） | B组（$n$=38） | $Z$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 住院时间/d | 10.00（7.50, 14.50） | 16.75（13.87. 20.00） | −5.774 | ＜0.001 |
| 住院费用/元 | 3 945.00（2 880.30, 5 166.50） | 4 889.60（4 106.30, 6 697.68） | −3.714 | ＜0.001 |
| 血清β-HCG恢复时间/d | 20.00（14.00, 26.00） | 23.50（18.00. 30.00） | −2.816 | 0.005 |
| 包块消失时间/d | 54.00（35.00, 70.00） | 52.00（31.75, 67.25） | −0.176 | 0.860 |

次给药 3 例，重复单次给药率为 7.89%，A 组重复单次给药率虽高于 B 组，但差异无统计学意义（$\chi^2$ = 1.133，$P$ = 0.287）。

**2.6** 两组不良反应发生率比较

两组患者主要不良反应表现为肝脏转氨酶轻度升高。A 组 495 中有 13 例发生，不良反应发生率为 2.63%，B 组 53 例中有 3 例发生，发生率为 5.66%，两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2$ = 0.669，$P$ = 0.414）。

## 3 讨论

异位妊娠是指受精卵在子宫腔外着床，在早期妊娠女性中的发生率为 2% ～ 3%[5-6]。早期发现并诊断才能为异位妊娠的早期治疗提供更多的选择。随着近年来异位妊娠发病呈年轻化趋势，对于年轻且有生育要求的患者，更倾向于选择药物保守治疗。MTX 是目前已知的最为安全、有效的药物，且被广泛应用于临床。MTX 是抗代谢类抗肿瘤药，能抑制二氢叶酸还原酶，干扰二氢叶酸还原为四氢叶酸，同时干扰 DNA 及蛋白质合成和胚胎滋养细胞分裂，以致胚胎死亡。MTX 可使绒毛组织变性坏死，阻止绒毛继续生长，并能使异位妊娠组织完全溶解[7]。

MTX 在细胞的代谢过程中为持续性发挥作用，一般认为血药浓度应在一定时限内保持一定水平。从理论上说，MTX 的作用效果应该是分次用药优于单次用药，肌内注射优于静脉注射，静脉滴注优于静脉推注[8]。本研究显示，单剂量方案与两剂量方案疗效相当，两者成功率相比无统计学差异，且两组重复单次给药率亦无统计学差异，但单次肌肉注射方案给药方便，更易为患者接受。

药物治疗的成功与否，主要与初始血清 β-HCG 水平、孕酮值及超声检查能否见到妊娠囊等有关，其中治疗前检测的血清 β-HCG 水平是最重要的预后因素，甚至有学者认为用初始血清 β-HCG 水平上升幅度来预测治疗的成功率更为客观[7]。Alur-Gupta 等[9] 的 meta 分析表明，两剂量方案成功率高于单剂量，尤其在初始血清 β-HCG 水平及 BMI 较高的人群更有优势。本研究显示，B 组初始血清 β-HCG 水平较 A 组略高，但差异无统计学意义，虽然两组 MTX 治疗成功率无统计学意义，但 B 组成功率略高于 A 组，这提示临床制定方案时，可以结合初始血清 β-HCG 水平为患者提供方案选择

有学者认为，增加 MTX 的用药次数能加强对滋养细胞增生的抑制作用，加快绒毛的破坏，使血清 β-HCG 水平快速下降，从而提高 MTX 治疗异位妊娠的成功率[10]。应用 1、2、3 及 4 次“单”剂量的 MTX 累积成功率分别为 77%、92%、93% 及 94%[11]。同样，增加 MTX 的用药次数能加速患者血清 β-HCG 的下降，显著缩短患者血清 β-HCG 恢复正常水平的时间和缩短输卵管包块消失时间，缩短患者病程[12]。在本研究中，两组的重复单次给药率无统计学差异，但 A 组的住院时间、住院费用以及血清 β-HCG 恢复时间均低于 B 组，差异有统计学意义，这可能与 A 组患者的初始血清 β-HCG 水平较低有关，亦可能与 B 组的病例数较少有关，后续需要通过扩大样本量来进一步证实。

MTX 的不良反应与治疗剂量和持续时间有关[13]。MTX 主要对增殖活跃的组织（如骨髓、胃肠道黏膜和呼吸道上皮）有影响，其常见不良反应有消化道

反应（肠胀气、恶心呕吐、口腔炎）及肝脏转氨酶暂时轻度升高[14]。在本研究中，A 组不良反应发生率为 2.63%，虽低于 B 组的 5.66%，但差异无统计学意义，提示两种给药方案安全性相似。两组的不良反应主要表现为肝脏转氨酶轻度升高，大多在停药后自行下降，少数患者经口服药物（多烯磷脂酰胆碱）治疗后下降。

本文仍有较多不足之处，一是未记录患者消化道不良反应的发生情况，可能是用药时间短，患者还没有出现或者即使有也比较轻微，未告知医生，所以病历记录上未有体现；二是 B 组样本量较小，可能对研究结果产生一定的影响。后续将通过扩大样本量进一步探索 MTX 剂量及持续时间与不良反应间的关系。

## 4 结论

MTX 两种给药方案在异位妊娠保守治疗中均安全、可靠和有效，单剂量方案在住院时间及住院费用方面性价比更高。故建议在临床上制定方案时应结合患者的初始血清 β-HCG 水平、经济条件等情况制定个体化的治疗方案。

## 参考文献：


[1] Yang C, Cai J, Geng Y, *et al*. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(4): 383-391.

[2] Aydın GA, Özgen G, Yavuz A. Comparative study of low-dose versus standard single-dose methotrexate: a novel approach for medical treatment of ectopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(2): 286-292.

[3] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会. 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.

[4] 吕岩, 王瑚. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的效果观察[J]. 中国实用医药, 2021, 16(1): 154-156.

[5] Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, *et al*. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod, 2007, 22(11): 2824-2828.

[6] 赵静, 崔洁. 腹腔镜开窗取胚术结合甲氨蝶呤局部注射治疗异位妊娠[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2048-2050.

[7] Zhang J, Zhang Y, Gan L, *et al*. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy[J]. Bio Med Central Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 654.

[8] Lin Q, Lin N, Wang G, *et al*. A novel predict factor that increases the success rate of methotrexate treatment in fallopian tube pregnancy[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 146.

[9] Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, *et al*. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2): 95-108.

[10] Inal ZO, Inal HA. Comparison of four methods of treating ectopic pregnancy: a retrospective cohort study[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2018, 78(1): 70-77.

[11] Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, *et al*. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(7): 889-895.

[12] Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, *et al*. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(4): 778-784.

[13] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin No. 193: tubal ectopic pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(3): e91-e103.

[14] 刘尧芳, 黄薇. 甲氨蝶呤在异位妊娠保守治疗中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(11): 869-872.


（编辑：王 佳）