

中西医结合保守治疗异位妊娠两种方案临床分析

闫美英

(安徽省淮北市人民医院 淮北 235000)

摘要:目的:探讨甲氨喋呤(MTX)两种治疗方案配合中医中药保守治疗异位妊娠的临床疗效和不良反应,指导临床用药。方法:将 130 例确诊为异位妊娠的患者,随机分 A、B 两组。A 组 65 例,用甲氨喋呤 0.4 mg/(kg·d),肌肉注射,连用 5 d,同时配合中医中药口服;B 组 65 例,MTX 1 mg/kg,单次肌肉注射,同时配合中医中药口服。并对两组进行比较。结果:当血 β -HCG<2 000 U/L,盆腔包块直径<4 cm 时,A 组治愈率为 98.46%,B 组治愈率为 95.38%,差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组患者轻、中度胃肠道反应及血细胞计数下降发生率明显低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对血 β -HCG<2 000 U/L 的异位妊娠患者应用 MTX 1 mg/kg 单次肌注配合中医中药治疗,方法简单、疗效好、副作用小,是临床治疗的优选方案。

关键词:异位妊娠;甲氨喋呤;中西医结合疗法;优选方案

Abstract:Objective:To investigate the clinical efficacy and adverse reaction of two dosages of methotrexate (MTX) combined with Chinese medicine for treatment of ectopic pregnancy and guide clinical medication.Methods:130 Patients with confirmed diagnosis of ectopic pregnancy were randomly divided into A and B group.65 in A group were given MTX 0.4mg/ (kg·d),intramuscular injection for 5 days combined with Chinese medicine by oral;65 patients in B group were given a single intramuscular injection of MTX 1mg/kg and Chinese medicine by oral.The clinical efficacy and adverse reaction were observed and analyzed in two groups.Results:When the serum quantitation of β -HCG <2 000 U/L and diam of enclosed mass of pelvic cavity<4 cm,the cure rate in group A was 98.46%,in group B was 95.38%.There was no significant difference($P>0.05$).The incidence light,middle degree of gastrointestinal reactions and decrease of blood cell count in group B was significantly lower than that in group A.There was significant difference ($P<0.05$).Conclusion:It was the best treatment in clinical for the patients with ectopic pregnancy in serum quantitation of β -HCG <2 000 U/L by using a single injection of MTX 1 mg/kg and taking Chinese Medicine orally is a simple effective method with highly successful rate and minor side effect.

Key words:Ectopic pregnancy;Methotrexate;Traditional Chinese and Western medicine;Best scheme

中图分类号:R 714.22

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.04.002

受精卵在子宫体腔以外着床称为异位妊娠,俗称宫外孕^[1],是孕产妇常见的急腹症。近年来发病率有上升趋势,且未婚未育者发病人数明显增多。在治疗上,对需要保留生育功能又要避免手术创伤痛苦的患者,选用何种治疗方案是一个值得研究的重要问题。我院对 130 例异位妊娠患者分别采用不同的治疗方案,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例资料 本院 2009 年 1 月~2011 年 1 月将 130 例确诊为异位妊娠并符合保守治疗适应证(生命体征平稳,无腹腔内活动性出血征象,肝肾功能正常,外周血白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,血 β -HCG<2 000 U/L,盆腔包块直径<4 cm,包块内无原始心血管搏动,有药物保守治疗要求)的患者随机分 A、B 两组,两组患者的年龄、孕周、孕次、产次、血 β -HCG 值、包块直径大小差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 用药方法 两组均采用 MTX 联合中医中药治疗。A 组:MTX 按 0.4 mg/(kg·d)剂量肌肉注射,连用 5 d;B 组:MTX 1 mg/kg 单次肌注。两组都在肌注 MTX 的同时加服中药宫外孕 2 号方加减,药物组成:赤芍 10~12 g,桃仁 6~9 g,延胡索 10~20 g,三棱 6~9 g,莪术 6~9 g,天花粉 20~30 g;如阴道出血时间长伴低热加金银花 5 g、连翘 10~15 g、黄柏 10~12 g、仙鹤草 15~20 g。每天 1 剂,连用 7~10 d。如治疗过程中出现腹腔内少量活动性出血,但生命体征平

稳,可改用宫外孕 1 号方加减,药物组成:丹参 15 g,赤芍 15 g,桃仁 9 g,延胡索 9 g,枳实 6 g,厚朴 6 g,当归尾 9 g。待病情稳定,腹腔流动性血液吸收或凝固成血块后改为宫外孕 2 号方继续治疗。两组患者用 MTX 一律不用四氢叶酸解毒。对出血时间长、合并感染、血白细胞 $>10.0 \times 10^9/L$ 者,适当加抗生素静滴 1 周。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 包括血压、呼吸、脉搏、精神状态、腹痛出现和持续时间、疼痛的性质及伴随症状、阴道出血情况和药物毒副作用等,用药 1 周后复查肝肾功能、血常规。

1.3.2 血 β -HCG 监测 采用放射免疫法测定,每 3 天 1 次,用药 7 d 后,如血 β -HCG 值下降小于 15%,可再次予 MTX 1 mg/kg 单次肌注,直至血 β -HCG 降至 ≤ 7 U/L。

1.3.3 B 超监测 每周 1 次,如有异位妊娠包块破裂征象,随时监测。动态观察盆腔内包块变化,包括妊娠囊、胎芽、是否有原始心血管搏动出现、是否发生流产、破裂或破裂时情况及子宫直肠陷凹积液变化。

1.3.4 不良反应及血象检测 不良反应主要为胃肠道反应,将其分为轻、中、重三度。轻度:自觉胃部不适,恶心,偶有呕吐,食欲不振,无口腔溃疡,肝功能正常。中度:恶心、呕吐经治疗能控制,口角疼痛、红斑,可进食,轻度腹泻,肝功能 40 U/L<ALT $\leq$ 200

U/L。重度：恶心、呕吐难控制，口腔溃疡，不能进食，腹泻频繁甚至血性便，肝功能 ALT>200 U/L。用药后 7 d 复查血常规、肝功能，白细胞计数 <4.0×10⁹/L、粒细胞计数 <2.0×10⁹/L、血小板计数 <100×10⁹/L、ALT>40 U/L 为异常值。

1.4 疗效判定

1.4.1 治愈标准 血 β-HCG 连续 2 次≤7 U/L，治愈时间以第一次血 β-HCG≤7 U/L 为准，B 超及妇科检查盆腔包块吸收或包块直径缩小大于 1/2。

1.4.2 治疗失败 在治疗过程中出现血 β-HCG 值持续升高或维持在高值不下降，腹痛剧烈，有盆腔包块破裂征象，且有血流动力学改变。B 超及妇科检查盆腔包块直径不缩小或增大≥50%，或包块内出现原始心血管搏动，胎芽长大，后穹窿积液迅速增

多，表示保守治疗失败，改手术治疗。

1.5 随访方法 被研究对象临床症状消失，连续 2 次血 β-HCG≤7 U/L 后出院，出院后随访 3 个月，每半月复查 1 次 B 超，动态观察盆腔包块直径缩小情况，有生育要求者月经恢复后行子宫输卵管碘油造影。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 统计软件包，数据以 ($\bar{X} \pm S$) 表示，采用 χ^2 检验及 t 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 两种治疗方案疗效比较 见表 1。A 组 1 例因血 β-HCG 值持续升高、盆腔包块增大改手术治疗。B 组 2 例因盆腔包块增大、血 β-HCG 值持续不降改手术治疗；1 例因盆腔包块破裂、后穹窿积液逐渐增多且腹痛剧烈改手术治疗。

表 1 两种治疗方案疗效比较 ($\bar{X} \pm S$)

组别	n	治愈 [例(%)]	治疗前血 β-HCG 值 (U/L)	治疗 7 d 后血 β-HCG 值 (U/L)	血 β-HCG 值下降 ≥50% (例)	血 β-HCG 恢复正常时间 (d)	盆腔包块消失时间 (d)
A 组	65	64(98.46)	493.62±356.61	196.36±143.98	57	15.26±6.83	18.29±9.08
B 组	65	62(95.38)	653.21±477.92	316.32±281.00	53	16.91±7.35	20.12±6.58
P 值		0.989	0.081	0.062	0.615	0.541	0.553

2.2 两组不良反应比较 见表 2。A 组胃肠道反应发生率 76.92%，B 组胃肠道反应发生率 50.77%，两组比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；重度胃肠道反应，因例数较少，经检验差异无统计学意义 ($P>0.05$)。血细胞计数下降例数，A 组 46 例，B 组 29 例，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 两组不良反应比较 例

组别	胃肠道反应			血细胞计数下降		
	轻度	中度	重度	白细胞下降	粒细胞下降	全血细胞下降
A 组	41	8	1	19	25	2
B 组	32	1	0	13	16	0

2.3 随访结果 A 组有 15 例有生育要求，月经恢复后行子宫输卵管碘油造影，有 10 例通畅，占 66.7%。

3 讨论

MTX 属抗代谢药，是四氢叶酸的拮抗剂，可抑制二氢叶酸还原酶，干扰二氢叶酸还原为四氢叶酸，使 DNA 合成受阻^[2]。滋养细胞对此药高度敏感，用药后它通过抑制滋养细胞增殖，使异位妊娠胚胎停止发育、死亡、吸收。国外学者研究提示，使用 MTX 治疗异位妊娠的患者，用药后 6 个月意外怀孕是安全的，也不增加任何影响不良妊娠结局的参数^[3]。MTX 虽然效果肯定，但此药有一定的副作用，如恶心呕吐、口腔溃疡、腹痛、腹泻、肝肾功能损害、骨髓抑制等。邓琦等^[4]认为甲氨喋呤在人体内的吸收、分布、生物转化和排泄存在着很大的个体差异，某些患者的甲氨喋呤血药浓度过高和持续时间过长是导致其不良反应的直接原因。危晴岚等^[5]研究发现甲氨喋呤高浓度维持时间越长，其毒性发生率越

高。刘嘉琦^[6]研究发现，MTX 单次肌注，且不用四氢叶酸解毒，效果肯定，较多次注射副反应减少。本研究也发现使用 MTX 0.4 mg/(kg·d) 连续 5 d 肌注、配合中医中药的 A 组不良反应发生率较高，胃肠道反应、骨髓抑制，特别是轻、中度胃肠道反应发生率明显高于 MTX 1 mg/kg 单次肌注配合中医中药的 B 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组不良反应经对症治疗 8~10 d 缓解或恢复，无远期不良反应。

异位妊娠属中医“癥瘕”范畴，为气滞血瘀之证，在保守治疗异位妊娠中，中药的应用以活血化瘀、消癥散结为主要治则^[7-8]。宫外孕 1 号方能促进纤维蛋白原在肝脏合成，降低血浆纤维蛋白原溶解活性，对凝血和防止出血有一定作用。宫外孕 2 号方具有活血化瘀、消瘀杀胚的作用，可增加血流量，舒张血管，改善微循环，促进瘀血消散，并能增强淋巴系统功能，促进盆腔内血液、血肿包块的吸收。与 MTX 合用可相互协同，优势互补，既可避免手术创伤的痛苦及术后瘢痕形成、周围组织粘连等各种术后并发症，又不破坏输卵管管壁组织及其本身的修复功能，为需要保留生育功能的患者带来希望。赵轩等^[9]研究认为，MTX 单次注射配合中医中药治疗异位妊娠方法简单、可靠，较单独使用 MTX 及中药单独使用有显著效果，有效率高，能明显缩短血 β-HCG 恢复至正常水平天数。许华等^[10]研究认为药物保守治疗比手术治疗有更高的日后宫内怀孕几率。虽然目前普遍认为腹腔镜手术对异位妊娠具有诊断和治疗的双层作用，但费用较(下转第 13 页)

时代。腰椎滑脱症手术治疗的目的是阻止滑脱所致椎节不稳的发展和缓解症状。手术原则是减压、复位、节段固定和植骨融合,腰椎滑脱的症状与腰椎滑脱的程度没有直接相关性,而与腰椎的可逆性滑脱关系密切^[6-8],因此不论滑脱的程度如何,只要经保守治疗无效或临床症状明显均应采用手术治疗。腰椎滑脱是否复位以及是否应尽量完全复位或是仅仅纠正可逆性滑动存在争议,笔者认为良好的复位可以恢复正常的脊柱三维结构的连续性和生物力学特性,减少了上下滑脱椎体之间的滑移剪力,有利于脊柱的稳定,有利于防止滑脱的进展,有利于植骨融合成功率的提高,并且可以改善继发性的肌肉、关节囊的病变而缓解下腰部疼痛。

植骨融合在腰椎滑脱治疗中的作用已经得到公认,传统的椎体间植骨利于骨愈合,比较受骨科医师欢迎,椎体间植骨融合比较符合生物力学的要求^[9-10],能有效地对抗滑脱椎体向前滑脱的剪力,减少固定螺钉松动、拔出、折断以及椎体再滑脱的并发症。20 世纪 90 年代以来,Cage 开始应用到临床,Cage 有早期制动、后期骨性融合的设计特点,但单纯 Cage 固定所增加的力学稳定性是有限的^[11],Cage 对牵张力无任何控制,因此在伸屈运动牵张力作用下,极易发生移位、脱出或是穿透上、下终板进入松质骨内。本研究在对 21 例椎间植骨及 15 例椎间放置融合器的融合率及临床疗效进行比较后,认为椎弓根螺钉系统植骨组的临床症状缓解率要明显高于融合组,虽然有报道认为传统植骨术的远期植骨块的吸收或塌陷发生率较高,但在笔者随访的 6~24 个月内,植骨组病例固定节段的椎体间无位移,滑

脱无复发。融合组有 1 例 II° 滑脱复位后滑脱复发,有 1 例发生 Cage 塌陷。

根据本地病人特点及山区经济情况,我们认为,对于脊柱滑脱的治疗,椎弓根螺钉系统联合应用椎间植骨融合具有良好的复位、牢固的固定和融合的功能,它维持了脊柱三维结构的连续性和正常的生物力学特性,并且椎间植骨融合应用有可能减少远期并发症的发生,是一种既经济又较为理想的治疗脊柱滑脱症方法。

参考文献

- [1]Mcafee PC, Devine JG, Chaput CD,et al.The indications for interbody fusion cage in the treatment of spondylolisthesis, anlysis of 120 cases[J].Spine, 2005, 30(6): 60-64
- [2]杨双石,刘景发,吴增晖,等.腰椎滑脱症不同术式治疗的疗效分析[J].中国矫形外科杂志,2000,7(4):404-406
- [3]陈建良,张龙君,王水桥,等.胸腰椎经椎弓根螺钉准确植入方法的探讨[J].中医正骨,2000,12(12):31-32
- [4]Yone K,Sakou T, Kawauchi Y,et al.Indication of fusion forlumbar spinal stenosis in elderly patients and its significance [J].Spine, 1996,21(4):242-246
- [5]赵杰,王新伟,候铁胜,等.斜向单枚 BAK 植入后路腰椎椎间融合术的生物力学及临床研究 [J]. 中国脊柱脊髓杂志,2000,10(4):208-290
- [6]王继芳,毕文志,胡永成,等.复合骨环行前路腰椎椎间融合术治疗腰椎滑脱症[J].中华骨科杂志,1999,19(9):14-17
- [7]洪天禄.节段性不稳在脊柱滑脱症外科治疗中的临床意义[J].中华骨科杂志,1996,16(7):412
- [8]Friberg O.Lumbar instability:a dynamic approach by traction-compression radiography[J].Spine,1987,12(2): 119
- [9]Sandhu HS,Turner S,Kabo JM,et al.Distractive properties of a threaded interbody fusion device[J].Spine,1996, 21(10):1 201-1 203
- [10]余铮,肖建德,王太平,等.前路内固定系统治疗退行性腰椎滑脱症[J].中国现代医学杂志,2005,15(1):130-131
- [11]Le Huec JC,Liu M,Skalli W,et al.Lumbar lateral interbody cage with plate augmentation:in vitro biomechanical analysis[J].Eur Spine J,2002,11(2):130-136

(收稿日期: 2011-02-28)

(上接第 4 页)高,对不具备腹腔镜手术条件的基层医院便无法开展。据 Meta 分析^[1]提示全身性的甲氨喋呤治疗是低血清 β -HCG 患者的一个替代腹腔镜手术的很好选择,尤其适合要求保留生育功能的年轻患者。

本研究结果显示,MTX 1 mg/kg 单次肌注配合中医中药的 B 组与 MTX 0.4 mg/(kg·d)分次肌注配合中医中药的 A 组治疗效果虽无明显差异,但两种治疗方案的毒副反应、胃肠道反应发生率 A 组比 B 组高,血细胞下降例数 A 组比 B 组多,由此可见,对血 β -HCG<2 000 U/L 的异位妊娠患者采用 MTX 1 mg/kg 单次肌注配合中医中药治疗异位妊娠方法简单、安全有效、副作用少,是保守治疗异位妊娠的较好方法,值得临床推广应用。

参考文献

- [1]乐杰.妇产科学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2008.94

- [2]欧俊,吴效科.异位妊娠的治疗现状[J].中国实用妇科与产科杂志, 2003,19(5):309
- [3]杨仁美,顾珏,杨一平,等.天花粉、甲氨喋呤、米非司酮对异位妊娠保守治疗的研究[J].实用妇产科杂志,2006,22(6):366-368
- [4]邓琦,柳露,丁尚玮,等.甲氨喋呤两种应用方案联合米非司酮治疗异位妊娠的临床研究[J].实用妇产科杂志,2010,26(10):764-766
- [5]危晴岚,王友芳.大剂量甲氨喋呤不良反应分析及防治[J].海峡药学,2007,19(11):117-119
- [6]刘嘉琦.甲氨喋呤不同给药方式治疗异位妊娠的疗效观察[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20(3):181
- [7]胡丽娜,王登凤.异位妊娠的药物治疗[J].实用妇产科杂志,2006,22(4):195
- [8]宋鸿钊,高耀洁.实用中西医结合妇产科学[M].郑州:河南科学技术出版社,1990.244-246
- [9]赵轩,黄官友.异位妊娠药物治疗三种方法比较[J].中国实用妇科与产科杂志,2000,16(4):221-222
- [10]许华,朱瑾.异位妊娠的诊治进展[J].现代妇产科进展,2006,15(8): 627-632
- [11]Mol F,Mol BW,Ankum WM,et al.Current evidence on surger, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy:asystematic review and meta-analysis [J]. Human Reproduction update,2008,14(4):309-319

(收稿日期: 2011-03-18)