

围产医学

DOI: 10.11699/cyxb20131026

甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠后改善生殖功能的临床研究

熊小娟, 杨帆, 梅园园

(江西省九江市妇幼保健院妇科, 九江 332000)

【摘要】目的:探讨甲氨蝶呤联合米非司酮及大黄芒硝外敷治疗异位妊娠后对生殖功能的影响。**方法:**回顾性分析未破裂型输卵管妊娠、生命体征平稳、血清人绒毛膜促性腺激素 $<2\ 000\ \text{IU/L}$ 、年龄 <35 岁、临床资料完整且有生育要求的 202 例患者,根据患者意愿选择药物保守治疗的为研究组 95 例,腹腔镜保守手术的为对照组 107 例,分 2 组分别随访治疗后 1.5~4.0 年的生殖状态及并发症发生情况。**结果:**研究组与对照组宫内妊娠率及继发不孕率,分别为 37.9%、62.1%与 37.4%、62.6%,其中各组活产率分别为 61.1%、62.5%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);而重复异位妊娠率研究组(5.3%)明显低于对照组(22.4%),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**3 种药物保守治疗后的生殖结局与腹腔镜保守手术相近,同时还可降低并发症风险。因此是一种治疗安全、有效、价廉的好方法,也可获得满意的远期生殖状态。

【关键词】异位妊娠;甲氨蝶呤;米非司酮;腹腔镜保守手术;生殖状态

【中国图书分类法分类号】R714.22

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-01-04

Improvement of reproductive function of patients with ectopic pregnancy after treatment of methotrexate combined with mifepristone

XIONG Xiaojuan, YANG Fan, MEI Yuanyuan

(Department of Gynecology, Jiujiang Maternal and Child Health Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of methotrexate (MTX) combined with mifepristone and rhubarb mirabilite on reproductive function after ectopic pregnancy. **Methods:** Totally 202 patients with unruptured tubal pregnancy, stable vital signs, blood human chorionic gonadotropin (HCG) under $2\ 000\ \text{IU/L}$, age under 35 years, integrity clinical data and requirements for fertility were enrolled. They were divided into two groups according to their wishes; 95 patients in study group chose conservative medical treatment and 107 patients in control group chose laparoscopic surgery and reserved fallopian tubes. Reproductive status and occurrence of complications were followed up for 1.5 to 4.0 years after the treatment. **Results:** Rates of pregnancy and infertility were 37.9% and 62.1% in study group and 37.4% and 62.6% in control group. Rates of live birth in study group and control group were 61.1% and 62.5% respectively, without statistically significant differences ($P>0.05$). Rate of recurrent ectopic pregnancy in study group (5.3%) was significantly lower than that in control group (22.4%), with statistically significant differences ($P<0.01$). **Conclusions:** Conservative medical treatment can achieve similar reproductive outcome as laparoscopic surgery and can reduce incidences of recurrent ectopic pregnancy. Therefore, conservative medical treatment is a safe, effective and inexpensive method and can achieve satisfactory long-term reproductive status.

【Key words】 ectopic pregnancy; methotrexate; mifepristone; laparoscopic conservative surgery; reproductive status

异位妊娠是妇产科常见病,近年来发病率呈上升趋势,其中 95% 的异位妊娠是输卵管妊娠。随着有生育要求的输卵管妊娠患者的增加,输卵管保守治疗备受重视,治疗后的生殖状态逐渐得到越来越多的关注。我院设计的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联合米非司酮及大黄芒硝外敷治疗异位妊娠方案

获得较好的效果,治愈率可达 94.29%~100.00%^[1-2],副作用小。作者通过对异位妊娠保守治疗后的生殖状态研究,科学评价药物治疗后对生育功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006 年 9 月~2011 年 2 月在我院住院诊断为未破裂型输卵管妊娠、生命体征平稳、血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) $<2\ 000\ \text{IU/L}$ 、包块 $<5\ \text{cm}$ 、年

作者介绍:熊小娟, Email: xxj-57@163.com,

研究方向:妇科疾病。

基金项目:九江市社会发展类指导性科研计划资助项目(编号:九科字[2011]67号)。

龄<35岁、临床资料完整且有生育要求的202例患者,根据患者意愿选择药物保守治疗的95例为研究组,腹腔镜保守手术的107例为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

回顾性分析2006年9月-2011年2月在我院选择MTX联合米非司酮及大黄芒硝外敷药物保守治疗的有生育要求的输卵管妊娠患者(研究组),对其治疗后的生殖状态进行1.5~4.0年随访,了解宫内妊娠率、活产率、持续异位妊娠率、重复异位妊娠率及继发不孕率发生情况,并与同期腹腔镜下输卵管切开术或开窗术或伞部挤出术保守手术治疗患者(对照组)作对比。

1.3 治疗后随访

2组患者治疗后,随访方法每周复查血HCG,直至正常2次,了解持续性异位妊娠情况。血HCG不降反升或下降后又上升,或手术12d后血HCG下降<10%,即可诊断持续性异位妊娠^[9]。分2组由专人分别通过电话和门诊随访,于2012年9月至11月对2组患者进行随访,了解治疗后1.5~4.0年的生殖状态及并发症发生情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 11.5软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

2组患者的病史特点:年龄、分娩史、流产史、宫外孕史、盆腔手术史、术前B超提示盆腔包块大小、术前血HCG水平等比较差异无统计学意义(P 均>0.05),见表1、表2。2组的平均随访时间分别为研究组(2.9 ± 0.6)年、对照组(3.1 ± 0.8)年,2组随访时间比较差异无统计学意义。

表1 2组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on general information between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	停经天数(d)	包块大小(cm)	血HCG(U/L)
研究组	28.6 ± 6.7	48.4 ± 7.8	3.6 ± 1.3	435.4 ± 429.1
对照组	29.4 ± 5.8	49.6 ± 6.5	3.7 ± 1.2	451.6 ± 501.6

注:年龄2组对 $T=1.867, P>0.05$;停经天数2组对 $T=1.874, P>0.05$;包块大小2组对 $T=1.879, P>0.05$;血HCG2组对 $T=1.853, P>0.05$

表2 2组有关病史比较($n, \%$)

Tab.2 Comparison on past history of pregnancy and surgery between two groups ($n, \%$)

组别	分娩史	流产史	宫外孕史	上环史	盆腔手术史
研究组	51(53.7)	68(71.6)	14(14.7)	4(4.2)	4(4.2)
对照组	55(51.4)	75(70.1)	17(15.9)	6(5.6)	5(4.7)

注:分娩史2组对 $\chi^2=0.105, P=0.746$;流产史2组对 $\chi^2=0.054, P=0.817$;宫外孕史2组对 $\chi^2=0.051, P=0.821$;上环史2组对 $\chi^2=0.209, P=0.648$;盆腔手术史2组对 $\chi^2=0.025, P=0.874$

2.2 2组宫内妊娠和继发不孕情况

2组宫内妊娠、足月活产和继发不孕等比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)见表3,其中研究组、对照组足月活产在宫内妊娠中的比例分别为61.1%、62.5%,有4例(每组2例)借助辅助生殖技术成功足月分娩。

表3 2组宫内妊娠和继发不孕情况比较($n, \%$)

Tab.3 Comparison on pregnancy and infertility between two groups ($n, \%$)

组别	例数(n)	宫内妊娠			继发不孕症
		足月活产	妊娠中	流产	
研究组	95	22(23.2)	11(11.6)	3(3.1)	59(62.1)
对照组	107	25(23.4)	8(7.5)	7(6.5)	67(62.6)
χ^2 值		0.001	0.994	0.310	0.006
P 值		0.970	1.225	0.270	0.940

2.3 2组并发症发生情况

2组持续异位妊娠和重复异位妊娠比较见表4,研究组重复异位妊娠明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表4 2组并发症比较($n, \%$)

Tab.4 Comparison on complication rate between two groups ($n, \%$)

组别	例数(n)	持续性异位妊娠	重复性异位妊娠
研究组	95	2(2.1)	5(5.3) ^a
对照组	107	7(6.5)	24(22.4)
χ^2 值		2.327	12.061
P 值		0.130	0.001

注:a,与对照组比较, $P<0.01$

3 讨 论

3.1 MTX联合米非司酮及大黃芒硝外敷治疗异位妊娠的机理及安全性

近年来有很多MTX与米非司酮联合应用的报道。罗丹等^[4]通过对国内外相关研究的Meta分析,认为MTX联合米非司酮治疗异位妊娠优于单用MTX治疗。探讨其机理为:MTX是二氢叶酸还原酶抑制剂,干扰叶酸的代谢,引起DNA、蛋白质合成障碍,抑制胚胎滋养细胞增生,破坏绒毛,使胚胎组织坏死、脱落、吸收。而米非司酮是一种新型孕酮拮抗剂,在分子水平与内源性孕酮竞争结合受体,产生较强的抗孕酮作用,使依赖黄体发育的胚囊坏死而发生流产。由于二者治疗异位妊娠的作用机制各不相同,作用靶点不同,故联合应用可起到协同作用,增强疗效,减少MTX用药次数及毒副反应。大黃芒硝外敷有促进肠蠕动,活血祛瘀,消肿散结等功效,加速积血块及异位妊娠包块溶解吸收。本方案采用3种药物联合应用,缩短了治疗时间,减少早期输卵管黏连形成,提高了药物保守治疗的成功率。

MTX 治疗异位妊娠后是否增加再次妊娠子代畸形率一直有着争议。欧俊等^[9]总结外国专家 Walden 及 Ross 等调查滋养细胞疾病患者应用大剂量(总量达 8 800 mg)MTX 后对将来妊娠的影响,结果流产的发生率与正常对照组差异无统计学意义,先天畸形、早产及新生儿死亡率也未见上升。目前多数学者认为治疗异位妊娠时 MTX 剂量远较治疗滋养细胞疾病低,对胎儿的影响是甚微的;涂权梅等报道^[6]MTX 联合米非司酮治疗异位妊娠后再次妊娠分娩的 18 例新生儿中,未发现任何畸形现象;本文药物治疗后再次妊娠分娩的 22 例新生儿也未发现畸形。因此药物治疗仍是一种安全有效的可选择方法。

3.2 MTX 联合米非司酮及大黄芒硝外敷治疗异位妊娠后生殖状态分析

对于有生育要求的异位妊娠患者,无论是 MTX 等药物保守治疗,还是腹腔镜、外科手术治疗,提高患者宫内妊娠率、活产率,减少并发症发生是广大医务工作者共同追求的目标。据 Tahseen 和 Wyldes^[7]报道,腹腔镜保守治疗后宫内妊娠率明显优于剖腹手术。国内也有报道,输卵管妊娠腹腔镜保守手术宫内妊娠率高于 MTX 药物治疗和腹腔镜根治性手术^[8]。陈广莉等^[9]研究分析,腹腔镜保守治疗优于 MTX 药物治疗,宫内妊娠率及继发不孕率与药物治疗组比较差异有统计学意义,再次异位妊娠率两组比较无统计学意义。本组资料显示药物保守治疗宫内妊娠率、活产率及继发不孕率与腹腔镜保守治疗相近,而重复异位妊娠率明显降低,两组比较差异有统计学意义。Korell 等^[10]在 1 项多中心临床研究中证实,当对侧输卵管正常时,异位妊娠经治疗后的再次宫内妊娠成功率与手术方式、MTX 给药方法无明显关系。输卵管黏连是影响再次宫内妊娠的重要因素,其黏连程度可能与治疗后的时间间隔有关。作者研究的 3 种药物联合应用,就是杀胚的同时积极治疗炎症,防止早期黏连形成,这也是提高宫内妊娠、减少重复异位妊娠发生的关键所在。

3.3 MTX 联合米非司酮及大黄芒硝外敷治疗异位妊娠后再次妊娠评价

腹腔镜保守治疗逐渐成为有生育要求输卵管妊娠患者首选术式^[11],但增加了持续异位妊娠和重复异位妊娠的风险^[12]。药物保守治疗对卵巢损伤小、给药方便、费用低、不需手术等优点越来越受到人们的重视^[13-14]。本项研究结果显示,MTX 联合米非司酮辅以大黄芒硝外敷可改善异位妊娠患者生殖功能,与腹腔镜保守治疗生殖状态相近,宫内妊娠率及活产率达 37.9%和 61.1%,降低了并发症发生,是

一种可选择的安全、有效、价廉的好方法,可获得满意的远期生殖状态。作者也体会到,少数异位妊娠患者保守治疗效果差、时间长,治疗后也存在一些并发症和继发不孕现象。针对个体差异,作者进行了探索。在今后工作中,强调早期诊断、早期治疗、减少早期输卵管黏连形成的重要性;对个别治疗一周后血 HCG 仍升高或下降缓慢者,可选择 MTX 与四氢叶酸交替注射,减少持续异位妊娠发生;异位妊娠治疗后 1 年左右未孕者,积极寻找不孕的多种因素,综合治疗,对多次异位妊娠或输卵管炎症、黏连严重者,可借助辅助生殖技术,提高宫内妊娠率及活产率。

参 考 文 献

- [1] 熊小娟,丁兴琳,雷美云.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠疗效观察[J].中国社区医师,2009,11(9):58.
- Xiong X J,Ding X L,Lei M Y.Combination of methotrexate and mifepristone versus methotrexate alone for patients with ectopic pregnancy[J].Chinese Community Doctors,2009,11(9):58.
- [2] 熊小娟.甲氨蝶呤联合米非司酮及大黄芒硝外敷治疗异位妊娠探讨[J].中国计划生育和妇产科,2010,2(5):23-25.
- Xiong X J.Discussion on methotrexate complicating mifepristone and rhubarb,glauher's salt in the treatment of ectopic pregnancy[J].Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology,2010,2(5):23-25.
- [3] 曹泽毅.中华妇产科学(临床版)[M].北京:人民卫生出版社,2010:325.
- Cao Z Y. Chinese obstetrics and gynecology (clinical edition)[M].Beijing:People's Medical Publishing House,2010:325.
- [4] 罗丹,钟玲,赵腾飞.甲氨蝶呤联合米非司酮与单用甲氨蝶呤治疗异位妊娠的疗效评价[J].解放军医学杂志,2011,36(2):184-187.
- Luo D,Zhong L,Zhao T F.Combination of methotrexate and mifepristone versus methotrexate alone for patients with ectopic pregnancy:a systematic review[J].Medical Journal of Chinese People's Liberation Army,2011,36(2):184-187.
- [5] 欧俊,吴效科,周珊英.异位妊娠治疗现状[J].中国实用妇科与产科杂志,2003,19(5):309.
- Ou J,Wu X K,Zhou S Y.Current status of management of ectopic pregnancy[J].Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics,2003,19(5):309.
- [6] 涂权梅,沙圣芬,杨安素,等.氨甲蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠的疗效及预后生殖状态[J].中国妇幼保健,2008,23(4):523-525.
- Tu Q M,Sha S F,Yang A S,et al.Curative effect and reproductive status after treatment of combination methotrexate and mifepristone in ectopic pregnancy[J].Maternal and Child Health Care of China,2008,23(4):523-525.
- [7] Tahseen S,Wyldes M.A comparative case-controlled study of laparoscopic vs laparotomy management of ectopic pregnancy:an evaluation of reproductive performance after radical vs conservative treatment

流行病学调查研究

DOI: 10.11699/cyxb20131027

重庆市 2005–2011 年突发公共卫生事件流行特征分析

杨艳红¹, 曾庆¹, 赵寒², 易娟², 李勤², 肖达勇², 夏宇², 杨荣刚³, 方明金³

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院卫生统计教研室, 重庆 400016; 2. 重庆市疾病预防控制中心传染病预防控制所, 重庆 400042; 3. 重庆市卫生局应急处理办公室, 重庆 401147)

【摘要】目的:分析重庆市突发公共卫生事件的流行特征和趋势,为制定预防控制措施提供科学依据。**方法:**收集重庆市疾病预防控制中心 2005 年至 2011 年通过突发公共卫生管理系统报告的所有突发公共卫生事件,采用描述性流行病学方法进行分析。**结果:**2005 年至 2011 年重庆市报告传染病(2 011 起,91.7%),重大食物和职业中毒(50 起,2.28%),群体性不明原因疾病(13 起,0.60%)以及其他严重影响公众健康的事件(119 起,5.44%)共 2 193 起,发病 54 938 例,死亡 167 例。2009 年报告事件数最多(727 起,33.15%),每年 4~6 月为发病高峰。从一圈两翼看,一小时经济圈报告事件数最多(1 206 起,54.99%),渝东南翼最少(299 起,13.63%),渝东北翼居中(688 起,31.37%);分区县看,开县报告事件数最多(190 起,8.66%),双桥区最少(3 起,0.14%)。事件主要发生在学校(1 769 起,80.67%),以乡小学(802 起,45.34%)、乡中学为主(284 起,16.05%)。**结论:**重庆市突发公共卫生事件以传染病事件为主,主要发生在学校。应加强以传染病事件为主、以学校为重点场所的预防和监测工作。

【关键词】突发公共卫生事件;流行病学;传染病**【中国图书分类法分类号】**R181.8+1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-08

Epidemiological characteristics of public health emergencies occurred in Chongqing during 2005–2011

YANG Yanhong¹, ZENG Qing¹, ZHAO Han², YI Juan², LI Qin²,
XIAO Dayong², XIA Yu², YANG Ronggang³, FANG Mingjin³

(1. Teaching and Research Section of Health Statistics, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University; 2. Communicable Disease Control and Prevention, Chongqing Center for Disease Control and Prevention; 3. Office of Emergency Treatment, Chongqing Municipal Health Bureau)

【Abstract】Objective: To analyze epidemiological characteristics and trend of public health emergencies occurred in Chongqing during 2005–2011 and to provide scientific basis for effective prevention and control. **Methods:** Data of all public health emergencies occurred in Chongqing during 2005–2011 extracting from national information management system of public health emergency report in Chongqing Centers for Diseases Prevention

作者介绍: 杨艳红, Email: yangyanhong0805@sina.com,

研究方向: 多元统计。

通信作者: 曾庆, Email: zengqing1@gmail.com。

基金项目: 重庆市卫生局科技计划资助项目(编号: 2011-2-583)。

of tubal ectopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2003, 23(2): 189–190.
[8] 汪向红. 药物、保守手术、根治手术治疗输卵管妊娠疗效比较[J]. 山东医药, 2011, 51(6): 48–49.

Wang X H. Analysis of the curative effect of drug conservative operation and radical operation in tubal ectopic pregnancy[J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(6): 48–49.

[9] 陈广莉, 李立, 唐培玲. 两种保守疗法治疗输卵管妊娠后再次妊娠情况比较[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(2): 143–144.

Chen G L, Li L, Tang P L. Analysis of re-pregnancy after two conservative treatment of tubal ectopic pregnancy[J]. Practical Obstetrics and Gynecology, 2010, 26(2): 143–144.

[10] Korell M, Strowitzki T, Hepp H. Diagnosis and therapy of extrauterine pregnancy[J]. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 1996, 36(3): 138–142.

[11] Mol E, Standell A, Jurkovic D, et al. ESEP study: salpingotomy versus salpingectomy for tubal ectopic pregnancy; the impact on future

fertility: a randomized controlled trial[J]. BMC Womens Health, 2008, 8(11): 11–15.

[12] 曹焱, 沈铿. 输卵管妊娠治疗后的生殖状态[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(9): 568–569.

Cao Y, Shen K. Reproductive status after treatment of tubal ectopic pregnancy[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2000, 35(9): 568–569.

[13] 朱亚飞, 何林生. 与药物保守治疗输卵管妊娠相关的循证医学证据和评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(11): 880.

Zhu Y F, He L S. Evidence and evaluation of evidence-based medicine association with drug treatment of tubal ectopic pregnancy[J]. Chin J of Prac Gynecol and Obste, 2007, 23(11): 880.

[14] 熊小娟, 闻人昉, 胡盛桂. 药物治疗异位妊娠的卫生经济学分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(24): 143–144.

Xiong X J, Wen R F, Hu S G. Health economics analysis of drug treatment of ectopic pregnancy[J]. Chi Mod Med, 2010, 17(24): 143–144.

(责任编辑: 关蕴良)