

·临床研究·

宫腔镜下插管单次注射低剂量甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠的效果及术后2年随访研究

任月芳 刘明松 万泽秋 卢佳丽 颜伟

[摘要] 目的 观察宫腔镜下插管单次注射低剂量甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠的临床效果及术后2年随访结果。方法 选择确诊为输卵管妊娠且接受保守治疗、有生育要求的68例患者,随机分为研究组和对照组,研究组(34例、宫腔镜插管甲氨蝶呤30 mg注射)和对照组(34例、单次甲氨蝶呤50 mg/m²肌注),比较两组住院天数、血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)下降至正常时间、包块消失时间、用药后6 h视觉模拟评分(VAS)、疗效、毒副作用、治疗后3月患侧输卵管通畅程度及治疗后2年临床妊娠情况等差异。结果 研究组住院天数明显短于对照组($t=-2.17, P<0.05$),研究组治疗后血HCG下降至正常时间明显短于对照组($t=-2.15, P<0.05$),研究组包块消失时间明显短于对照组($t=-2.13, P<0.05$),研究组VAS评分明显低于对照组($t=-3.80, P<0.05$)。研究组治愈33例,失败1例,对照组治愈25例,失败9例,研究组疗效明显好于对照组($\chi^2=7.50, P<0.05$)。研究组不良反应率明显低于对照组($\chi^2=8.79, P<0.05$)。两组治疗后3月子宫输卵管超声造影输卵管通畅性无显著性差异($Z=-0.59, P>0.05$)。两组治疗后2年超声证实临床妊娠情况无显著性差异($\chi^2=0.36, P>0.05$)。结论 宫腔镜下插管单次注射30 mg甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠,治疗剂量低,治疗效果好,痛苦小,副作用少,可为临床治疗输卵管妊娠提供新的微创保守治疗选择。

[关键词] 宫腔镜; 输卵管妊娠; 甲氨蝶呤

Clinical effect of single injection of low dose methotrexate by hysteroscopic catheterization in the treatment of tubal pregnancy and two-year follow-up study REN Yuefang, LIU Mingsong, WAN Zeqiu, et al. Department of Gynecology, Huzhou Maternity & Child Health Care Hospital, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of a single injection of low dose methotrexate using hysteroscopy in the treatment of tubal pregnancy and the outcome of two-year follow-up. **Methods** A randomized controlled study was performed on 68 patients with tubal pregnancy and the desire of conservative treatment and fertility requirements. The study group received MTX 30mg intubation with hysteroscopy, and the control group received MTX 50mg/m² intramuscular injection. The hospitalization time, the time of serum human chorionic gonadotropin resume to normal, the mass disappearance time, VAS score at 6 hours after medication, curative effects, side effects, the tubal patency at 3 months after treatment, and pregnancy at 2 years after treatment between two groups were compared. **Results** The hospitalization time, the time of blood HCG resume to normal, the mass disappearance time of the study group were significantly shorter than those of the control group ($t=-2.17, -2.15, -2.13, P<0.05$). The VAS score of the study group was significantly lower than that of the control group ($t=-3.80, P<0.05$). The effective rate of the study group was significantly better than that of the control group ($\chi^2=7.50, P<0.05$). In terms of adverse reactions, the study group was significantly lower than the control group ($\chi^2=8.79, P<0.05$). The tubal patency at 3 months after treatment was not significantly different between the study group and the control group ($Z=-0.59, P>0.05$) as well as the pregnancy at 2 years after treatment ($\chi^2=0.36, P>0.05$). **Conclusion** Single injection of 30mg methotrexate by hysteroscopic catheterization in the treatment of tubal pregnancy

can improve therapeutic effect with less adverse reactions and less pain. It may be a new conservative treatment option for tubal pregnancy treatment.

[Key words] hysteroscopy; tubal pregnancy; methotrexate

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.013

基金项目:湖州市科学技术局公益性应用研究项目(2016GY39)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市妇幼保健院妇科

异位妊娠是受精卵着床于子宫体腔以外部位的妊娠,以输卵管妊娠最常见(占95%)。2015年起我院开展新技术宫腔镜下插管单次注射甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠,后续研究发现宫腔镜下插管单次注射低剂量甲氨蝶呤30 mg治疗输卵管妊娠效果好,副反应少,痛苦小。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2018年6月在湖州市妇幼保健院辅助检查确诊为输卵管妊娠且接受保守治疗、有生育要求的68例患者,年龄为20~35岁,平均(26.97±3.80)岁,妊娠囊直径≤3 cm,

均未发生破裂,血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) < 2000 IU/L且无明显内出血。并剔除:①生命体征不稳定或有内出血征象甚至休克者;②生殖道畸形者;③血液系统疾病者;④严重脏器功能损害者;⑤生殖系统急性感染者。本次研究获得本院伦理委员会批准,受试者知情同意。将68例患者随机分为研究组和对照组,每组34例。研究组与对照组在年龄、孕次、停经天数、治疗前包块直径、治疗前血HCG水平比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般情况比较

组别	n	年龄/岁	孕次/次	停经天数/d	治疗前包块直径/mm	治疗前血HCG/例		
						<1000 IU/L	1000~1500 IU/L	1500~2000 IU/L
研究组	34	26.56±4.06	1.74±0.79	49.76±4.63	21.03±4.01	4	13	17
对照组	34	27.38±3.54	1.94±0.74	49.18±4.20	20.18±4.54	4	15	15

1.2 方法 对照组患者采用甲氨蝶呤50 mg/m²单次肌肉注射,治疗后7 d血HCG下降<15%者,予重复剂量甲氨蝶呤50 mg/m²肌肉注射。研究组患者采用宫腔镜下插管单次注射甲氨蝶呤30 mg治疗。研究组操作方法:静脉麻醉成功后,按常规宫腔镜手术程序准备后,宫腔置入5 mm插管镜,对准患侧输卵管开口插入输卵管导管2~3 mm,缓慢持续注入含甲氨蝶呤30 mg的注射用水2 ml,时间>5 min,原位静置输卵管导管10 min后拔出,患者改臀高位卧床30 min。两组患者在用药后6 h进行视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分;在用药后第1天、第3天、第7天、第10天、第14天定期监测血HCG水平,后每周一次,直至血HCG转阴;在用药后第7天、第14天超声定期监测包块大小,后每周一次,直至包块消失;治疗后3个月来院复查子宫输卵管超声造影,由同一超声医师检查评估患侧输卵管通畅程度。若出现急性腹痛等可疑输卵管妊娠破裂或输卵管妊娠破裂征象,立即采用腹腔镜进行手术。治疗后2年评估临床妊娠情况(超声证实临床妊娠)。

1.3 观察指标 比较两组的住院天数、用药后6 h VAS评分、血HCG变化(包括降至正常所需时间)、包块大小变化(包括包块消失时间)、追加药物/腹腔镜手术、疗效、不良反应(胃肠道反应、肝功能异常、白细胞减低及口腔溃疡等)、治疗后3个月患侧输卵

管通畅程度及治疗后2年临床妊娠情况等。输卵管通畅程度分为通畅、通而欠畅、阻塞。疗效标准:治愈:临床症状、体征消失;血HCG下降至100 U/L以内且出院随访至正常。失败:出现输卵管破裂征象而急诊手术者;治疗后7 d血HCG下降<15%者。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验和秩和检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床治疗效果比较见表2

由表2可见,研究组住院天数明显短于对照组($t = -2.17, P < 0.05$),研究组治疗后血HCG下降至正常时间明显短于对照组($t = -2.15, P < 0.05$),研究组包块消失时间明显短于对照组($t = -2.13, P < 0.05$),研究组用药后6 h VAS评分明显低于对照组($t = -3.80, P < 0.05$)。研究组治愈33例,失败1例,对照组治愈25例,失败9例,研究组疗效明显好于对照组($\chi^2 = 7.50, P < 0.05$)。治疗过程中研究组1例追加腹腔镜手术,而对照组6例追加腹腔镜手术,追加腹腔镜手术两组存在显著性差异($\chi^2 = 3.98, P < 0.05$)。治疗过程中研究组1例追加药物/腹腔镜手术,而对照组9例追加药物/腹腔镜手术,两组追加药物/腹腔镜手术比例存在显著性差异($\chi^2 = 7.50, P < 0.05$)。两组治疗过程中追加药物比例无显著性

差异($\chi^2=3.14, P>0.05$)。

表2 两组临床治疗效果比较

临床指标	研究组	对照组
住院天数/d	9.53 ± 2.73*	11.06 ± 3.07
治疗后72 h血HCG下降程度/例		
≥15%	29	27
<15%或上升	5	7
追加药物/例	0	3
追加腹腔镜/例	1*	6
追加药物/腹腔镜/例	1*	9
治疗后血HCG下降至正常时间/d	17.50 ± 4.31*	20.38 ± 6.53
包块消失时间/d	38.71 ± 13.81*	46.94 ± 17.87
用药后6 hVAS评分/分	2.35 ± 1.04*	3.44 ± 1.31
疗效/例		
治愈	33*	25
失败	1	9

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组不良反应比较见表3

表3 两组不良反应比较

组别	n	胃肠道反应/例	肝功能异常/例	白细胞减低/例	口腔溃疡/例	不良反应率/例(%)
研究组	34	0	1	0	0	1(2.94)*
对照组	34	8	6	5	5	10(29.41)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见, 研究组患者发生不良反应率明显低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=8.79, P<0.05$)。

2.3 两组术后患侧输卵管通畅性比较见表4

表4 两组术后患侧输卵管通畅性比较/例

组别	通畅	通而欠畅	阻塞	无生育要求/拒绝评估
研究组	8	5	2	19
对照组	6	7	2	19

由表4可见, 两组患者术后3月均有19例因短期内无生育计划或者拒绝评估未行子宫输卵管超声造影。行子宫输卵管超声造影患者中, 研究组(15例)与对照组(15例)在输卵管通畅性方面无明显差异($Z=-0.59, P>0.05$)。

2.4 两组术后2年临床妊娠情况比较见表5

表5 两组术后2年临床妊娠情况比较/例

组别	n	超声证实临床妊娠	不孕	无生育要求
研究组	34	19	5	10
对照组	34	15	6	13

由表5可见, 术后2年随访, 两组患者超声证实临床妊娠情况, 研究组(19例)与对照组(15例)在临床妊娠方面无明显差异($\chi^2=0.36, P>0.05$)。

3 讨论

由于诊治水平的进展, 多数异位妊娠在妊娠破裂前得以早期诊断并及时治疗, 但仍有因异位妊娠死亡的病例出现。早期明确诊断的同时采取最好的治疗方案^[1]是目前临床上治疗异位妊娠的关键。因输卵管妊娠行输卵管手术^[2]甚至输卵管切除的未生育患者承受了巨大的心理压力, 探寻更好的微创保守治疗方法有意义。

甲氨蝶呤为主的药物治疗是异位妊娠治疗的方法之一^[3]。有报道显示甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠益于保存输卵管通畅性^[4], HCG<1745 IU/L, 甲氨蝶呤剂量(单疗程或多疗程)和异位妊娠包块直径<33.5 mm是输卵管通畅性重要的预后因素。吴红娟等^[5]报道宫腔镜下输卵管插管注射甲氨蝶呤50 mg与口服米非司酮联合治疗输卵管妊娠, 病灶区的局部药物浓度较高, 可以发挥甲氨蝶呤的最佳杀胚作用。国内有宫腔镜插管甲氨蝶呤注射的少许报道^[5,6], 国外尚无相关报道。宫腔镜下插管注射甲氨蝶呤的剂量目前尚无统一标准, 从减少药物对输卵管黏膜损害及全身毒副作用的角度考虑, 尽量选择低浓度治疗量治疗输卵管妊娠。个案报道宫腔镜下甲氨蝶呤25 mg穿刺注射入孕囊及多点注射着床位置治疗间质部妊娠成功^[7]。药物保守治疗或者手术保守治疗异位妊娠远期获益目前存在争议^[8,9], 宫腔镜治疗异位妊娠是一种新的治疗手段, 损伤小, 尤其适合于年轻要求生育的患者, 既保留生育功能, 又减少多次全身用药副作用。我院2015年起开展新技术宫腔镜下插管单次注射甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠, 并进行持续后续研究。本次研究结果显示, 研究组住院天数明显短于对照组, 研究组治疗后血HCG下降至正常时间明显短于对照组($P<0.05$)。本研究结果还显示, 研究组包块消失时间明显短于对照组, VAS评分明显低于对照组, 疗效明显好于对照组, 追加腹腔镜手术例数追加药物/腹腔镜手术例数明显少于对照组(P 均<0.05)。

但在不良反应率方面,研究组不良反应率明显低于对照组($P<0.05$),结果均表明宫腔镜下插管单次注射低剂量甲氨蝶呤 30 mg 治疗输卵管妊娠,药物治疗剂量低(小于全身用药剂量),但治疗效果好,患者痛苦小,不良反应少,可为临床治疗输卵管妊娠提供新的微创保守治疗选择。

在治疗后3个月行子宫输卵管超声造影中,两组在输卵管通畅性方面无显著性差异($P>0.05$);两组在术后2年超声证实临床妊娠方面亦无显著性差异($P>0.05$)。可能是因为本次研究样本量小,治疗后3个月及2年随访时剔除生育因素等后样本量更小,未得到远期生育获益的结果,可扩大样本量进一步研究。

综上所述,宫腔镜下插管单次注射低剂量甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠,技术常见,方法简便,效果可见,便于推广。本次研究患者局限在治疗前血HCG $<2\ 000$ IU/L患者,对血HCG超过2 000 IU/L的患者的疗效需进一步研究论证。输卵管插管防药物渗漏技术需进一步发明,让输卵管插管注药过程更简单、更高效。

参考文献

- 1 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.
- 2 Chen LF, Zhu DP, Wu Q, et al. Fertility outcomes after laparoscopic salpingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: A retrospective cohort study of 95 patients[J]. Int J Surg, 2017, 48(1):59-63.
- 3 Brunello J, Guerby P, Cartoux C, et al. Correction to: Safety considerations regarding methotrexate of label use in tubal ectopic pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(4):1097.
- 4 Seyedoshohadaei F, Mohammadbeigi R, Tahmuri A, et al. Frequency and related factors of tubal patency after methotrexate treatment in women with ectopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(3):286-290.
- 5 吴红娟. 宫腔镜下输卵管注射MTX与口服米非司酮联用在输卵管妊娠保守治疗中的应用研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(4):198-200.
- 6 郭丽璇, 王斐斐, 江蓉. 宫腔镜下插管单次注射甲氨蝶呤治疗异位妊娠的临床效果观察[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(1):48-50.
- 7 Leggieri C, Guasina F, Casadio P, et al. Hysteroscopic methotrexate injection under ultrasonographic guidance for interstitial pregnancy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(7):1195-1199.
- 8 Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(1):49.e1-49.e10.
- 9 Chen J, Huang D, Shi I, et al. Prevention, diagnosis, and management of interstitial pregnancy: A review of the literature[J]. Laparosc Endosc Robot Surg, 2019, 2(1):12-17.

(收稿日期 2020-08-30)

(本文编辑 蔡华波)