

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.22.012

腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠临床评价*

许健¹, 户立生²

(1. 河北省遵化市人民医院, 河北 唐山 064200; 2. 河北省遵化市妇幼保健院, 河北 唐山 064200)

摘要:目的 探讨腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠的疗效及对患者激素水平的影响。方法 选取遵化市人民医院2016年8月至2017年7月收治的未破裂型输卵管妊娠患者129例,应用双色球法随机分为试验组、对照一组和对照二组,各43例。对照一组患者予腹腔镜保守手术;对照二组患者予甲氨蝶呤肌肉注射;试验组患者于妊娠部位予腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤。结果 试验组患者总有效率为97.67%,明显高于对照一组的81.40%和对照二组的74.42%($P < 0.05$);治疗后,试验组患者血绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平复常时间及阴道出血、妊娠包块消失时间均明显短于对照一组和对照二组($P < 0.05$);治疗后,3组患者 β -HCG、孕酮(P)水平均下降,妊娠包块直径均缩小,且试验组改善程度明显优于对照一组和对照二组($P < 0.05$);治疗后,随访1.5年,试验组患者宫内孕率明显高于对照一组和对照二组($P < 0.05$);3组患者治疗过程中均未出现明显不良反应。结论 腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠有一定疗效,能明显降低 β -HCG和P水平,缩小妊娠包块直径,提高宫内孕率。

关键词:腹腔镜手术;甲氨蝶呤;未破裂型输卵管妊娠;激素水平;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)22-0032-03

Clinical Evaluation on Methotrexate Through Laparoscopic Intubation of Sustained-Release Micropump in the Treatment of Non-Ruptured Tubal Pregnancy

XU Jian¹, HU Lisheng²

(1. Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 064200; 2. Zunhua Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei, China 064200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of methotrexate through laparoscopic intubation of sustained-release micropump in the treatment of non-ruptured tubal pregnancy and its effect on the levels of hormone. **Methods** Totally 129 patients with non-ruptured tubal pregnancy admitted to Zunhua People's Hospital from August 2016 to July 2017 were selected and divided into the experimental group, control group I and control group II according to the double chromosphere calculation method, 43 cases in each group. The patients in the control group I were given laparoscopic conservative surgery, the patients in the control group II were given intramuscular injection of methotrexate for conservative treatment, and the patients in the experimental group were given methotrexate

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181424]。

第一作者:许健,女,大学本科,主治医师,研究方向为未破裂型输卵管妊娠的治疗,(电子信箱)an70022016@163.com。

形的影响均不大,为避免损坏色谱柱,故选择乙腈-水作为流动相。由于所测人参皂苷类成分在低波长下末端有吸收,故选择203 nm作为检测波长。

综上所述,本研究中建立的方法简便可靠、重复性好,可用于同时测定生脉颗粒中人参皂苷 R_{g1} 、 R_e 、 R_{b1} 的含量。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2015:794.
- [2] 沈烈行,冯晓,高秀芝. 生脉饮药理作用与临床应用[J]. 医药导报,2003,22(9):634-635.
- [3] 冯雪松,王大成,刘雅茹. 高效液相色谱法测定生脉饮中6种活性成分的含量[J]. 化学与生物工程,2008,25(2):76-78.
- [4] 郭冲,郜玉钢,臧埔,等. HPLC法同时测定人参及其制剂中16种人参皂苷[J]. 中草药,2014,45(14):2009-2013.
- [5] 潘晓丽,董小萍,骆骄阳,等. HPLC同时测定生脉饮中人参皂苷 R_{b1} 、 R_{g1} 的含量[J]. 中药与临床,2010,1(1):28-30.
- [6] 曹雯,许道龙,范新建,等. 用HPLC-ELSD法分析生脉饮中人参皂苷 R_e 的含量[J]. 药学服务与研究,2010,10(3):228-229.
- [7] 李伊,李敬华. 人参消渴胶囊中人参皂苷 R_{g1} 和人参皂苷 R_e 的含量测定[J]. 中国药业,2011,20(2):42-44.

- [8] 田宏,黄海欣,张玉洁. 生脉饮质量标准研究[J]. 中国药师,2004,7(9):699-701.
- [9] 李杰,徐兴,韩振明. HPLC法测定生脉饮中的人参皂苷[J]. 山东医药工业,2002,21(3):19-21.
- [10] 刘小妹,程中琴,施崇精,等. 一测多评法同时测定人参中人参皂苷 R_{b1} 、 R_{g1} 、 R_e 、 R_c 、 R_{b2} 、 R_d [J]. 中草药,2018,49(6):1413-1417.
- [11] 李向阳,屠万倩. HPLC测定活力源片中人参皂苷 R_e 、 R_{g1} 及五味子醇甲的含量[J]. 中成药,2006,28(3):346-350.
- [12] 李冬云,李霞莉. 血尿康胶囊中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 含量测定[J]. 中国药业,2015,24(12):66-67.
- [13] 林苏娜,余楚钦,林华庆,等. UPLC测定参麦注射液中人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b1} 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(8):48-50.
- [14] 马雯霞. 高效液相色谱梯度洗脱法同时测定三七总皂苷中人参皂苷 R_{b1} 、人参皂苷 R_{g1} 和三七皂苷 R_1 含量[J]. 中国药业,2014,23(16):43-44.
- [15] 王建国,万慧杰,朱贺年,等. HPLC测定冠心丹参胶囊中人参皂苷 R_{b1} 、人参皂苷 R_{g1} 、三七皂苷 R_1 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):98-101.

(收稿日期:2019-03-18)

through laparoscopic intubation of sustained-release micropump at the pregnancy site. **Results** The total effective rate of the experimental group was 97.67%, which was significantly higher than 81.40% of the control group I and 74.42% of the control group II ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) level, time of vaginal bleeding and disappearance time of pregnancy mass in the experimental group were significantly shorter than those in the control group I and the control group II ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β -HCG and progesterone (P) in the three groups were decreased, and the diameters of pregnancy mass in the three groups were shortened, and those in the experimental group were significantly better than those in the control group I and the control group II ($P < 0.05$). After 1.5 years of follow-up, the rate of intrauterine pregnancy in the experimental group was significantly higher than that in the control group I and the control group II ($P < 0.05$). There were no significant adverse reactions in the three groups during the treatment. **Conclusion** Methotrexate through laparoscopic intubation of sustained-release micropump has certain efficacy in the treatment of non-ruptured tubal pregnancy, and can significantly reduce the levels of β -HCG and P, shorten the diameter of pregnancy mass, and improve the rate of intrauterine pregnancy.

Key words: laparoscopic surgery; methotrexate; non-ruptured tubal pregnancy; levels of hormone; clinical efficacy

输卵管妊娠破裂前,患者易出现食欲不振、恶心呕吐、下腹隐痛、停经、阴道出血等症状,若不及时治疗,患者会因失血过多出现贫血、休克等症状^[1-2]。目前,临床治疗未破裂型输卵管妊娠的方法有手术和药物治疗,由于多数患者需保留宫内妊娠条件,常选择腹腔镜下保守手术治疗和药物治疗,但这2种疗法局限较大^[3-4]。有研究显示,腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤对该病有积极疗效^[5]。本研究中观察了腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠的疗效及对患者激素水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经妇科检查和阴道B超确诊^[6];符合保守治疗适应证;临床资料完整;生命体征稳定。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;合并严重性疾病;习惯性流产;精神或意识障碍。

病例选择与分组:选取遵化市人民医院2016年8月至2017年7月收治的未破裂型输卵管妊娠患者129例,应用双色球法随机分为试验组、对照一组和对照二组,各43例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($n=43$)

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	孕产情况 (初产/经产, 例)	停经时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
试验组	29.37 ± 6.75	2.01 ± 0.57	31/12	47.82 ± 4.31
对照一组	29.34 ± 6.71	1.98 ± 0.51	30/13	48.06 ± 4.43
对照二组	29.43 ± 6.83	2.06 ± 0.61	28/15	48.22 ± 4.50
F/χ^2 值	0.000	0.220	0.507	0.260
P 值	0.998	0.803	0.776	0.770

1.2 方法

对照一组患者予腹腔镜保守手术。麻醉后开3个穿刺孔(其中2个为操作孔),经操作孔以剪刀线性切开输卵管系膜对侧管腔,清理内部的妊娠组织和血块,电凝止血。

对照二组患者予甲氨蝶呤注射保守治疗。肌肉注射甲氨蝶呤注射液[澳大利亚Pfizer(Perth) Pty Limited,进口药品注册证号H20140207,规格为每支10 mL:1 g] 5 mg,每日1次,共治疗1周。试验组患者予腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗。麻醉后开3个穿刺孔(其中2个为操作孔),吸尽腹腔积液,找到妊娠部位及病变输卵管,用长柄无损伤抓钳由内向外挤压输卵管内的妊娠包块,将大部分妊娠组织和血块挤出;以深静脉穿刺针刺入盆腔,并将带有导丝的导管插入妊娠部位,取出导丝后固定在输卵管内;以50 mL 50%葡萄糖注射液冲洗妊娠部位,冲洗完后注入20 mg甲氨蝶呤注射液;接入电子微量泵,以2 mL/h的速率恒速微泵注25 mg/48 mL的甲氨蝶呤注射液,持续1 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:采用电化学发光法测定患者血绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)水平;应用彩色多普勒超声机测量妊娠包块直径。记录患者 β -HCG水平复常时间,阴道出血、妊娠包块消失时间。随访1.5年,记录其宫内孕、再次异位妊娠及继发不孕情况。

疗效判定^[7]:妊娠包块消失,阴道出血等临床症状消失, β -HCG和P水平恢复正常,为显效;妊娠包块显著缩小,阴道出血等临床症状明显改善, β -HCG和P水平降低50%以上,为有效;妊娠包块无变化或增大,阴道出血等临床症状无变化或恶化, β -HCG和P水平降低50%以下,为无效。总有效=显效+有效。

不良反应:记录患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 F 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,3组患者均未出现明显不良反应。

3 讨论

甲氨蝶呤能抑制滋养细胞DNA的合成,使胚胎

表2 3组患者临床疗效比较[例(%), n=43]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组	36(83.72)	6(13.95)	1(2.33)	42(97.67)
对照一组	19(44.19)	16(37.21)	8(18.60)	35(81.40)
对照二组	17(39.53)	15(34.88)	11(25.58)	32(74.42)
χ^2 值		17.046		9.350
P 值		0.000		0.009

表3 3组患者临床表现改善时间比较($\bar{X} \pm s, d, n=43$)

组别	β -HCG 水平复常	阴道出血消失	妊娠包块消失
试验组	53.62 ± 9.51	13.24 ± 3.02	22.63 ± 4.23
对照一组	61.22 ± 10.27	16.51 ± 3.41	27.82 ± 5.15
对照二组	62.37 ± 10.32	16.73 ± 3.52	28.16 ± 5.30
F 值	9.640	14.870	17.090
P 值	0.000	0.000	0.000

表4 3组患者 β -HCG、P水平和妊娠包块直径比较($\bar{X} \pm s, n=43$)

组别	β -HCG(U/L)		P(ng/mL)		妊娠包块直径(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	1243.62 ± 174.63	367.51 ± 63.47*	24.11 ± 4.10	8.14 ± 1.42*	3.64 ± 0.72	1.51 ± 0.37*
对照一组	1253.48 ± 178.52	493.16 ± 79.51*	24.15 ± 4.12	15.32 ± 3.06*	3.66 ± 0.73	2.13 ± 0.51*
对照二组	1237.63 ± 172.36	498.32 ± 80.19*	24.03 ± 4.06	16.01 ± 3.11*	3.61 ± 0.70	2.24 ± 0.53*
t 值	0.090	42.190	0.010	116.390	0.050	29.480
P 值	0.914	0.000	0.991	0.000	0.948	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表5 3组患者再次妊娠情况比较[例(%), n=43]

组别	宫内孕	再次异位妊娠	继发不孕情况
试验组	40(93.02)	2(4.65)	1(2.33)
对照一组	28(65.12)	7(16.28)	8(18.60)
对照二组	24(55.81)	8(18.60)	11(25.58)
χ^2 值		16.507	
P 值		0.002	

发育停滞而死亡,是治疗未破裂型输卵管妊娠的首选药物^[8-9]。而注射甲氨蝶呤进行治疗往往由于输卵管内部的绒毛堵塞输卵管管腔导致药物无法被机体组织吸收而降低疗效^[10]。故本研究中应用腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤对未破裂型输卵管妊娠患者进行治疗,结果显示,试验组总有效率明显高于2个对照组。这可能是由于试验组治疗方式既没有损伤输卵管结构而影响其功能,也没有由于输卵管堵塞而延长时间使其失去作用,从而增强了临床疗效。

β -HCG 和 P 是诊断异位妊娠的常用激素,妊娠包块是由于输卵管内部血肿形成^[11-12]。未破裂型输卵管妊娠患者治疗前 β -HCG 和 P 水平较高,妊娠包块较大,治疗后 β -HCG 和 P 水平均下降,妊娠包块直径缩小,且试验组患者明显优于2个对照组;同时,试验组患者 β -HCG 水平复常时间,阴道出血、妊娠包块消失时

间均明显短于2个对照组。究其原因,腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤前,先在腹腔镜下挤出血块及胚胎组织,减少了对药物的阻塞,后微泵缓释使甲氨蝶呤可持久发挥药效,最终降低 β -HCG 和 P 水平,以及缩小包块直径。随访1.5年发现,试验组患者宫内孕率明显高于2个对照组。这可能是由于腹腔镜保守治疗对患者输卵管造成损害,而单纯注射甲氨蝶呤疗效不佳,使得输卵管复通率较低,从而降低了宫内孕率。此外,3种治疗方式均未导致明显不良反应。

综上所述,腹腔镜下插管微泵缓释甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠有一定疗效,可明显降低 β -HCG 和 P 水平,缩小妊娠包块直径,提高宫内孕率。

参考文献:

- [1] ÖDESJÖ E, BERGH C, STRANDELL A. Surgical methods for tubal pregnancy - effects on ovarian response to controlled stimulation during IVF[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016, 94(12): 1322 - 1326.
- [2] ZHANG D, CHEN A, GU Y. Ruptured secondary abdominal pregnancy after primary laparoscopic treatment for tubal pregnancy: A case report[J]. Medicine, 2017, 96(50): e9254.
- [3] 杨 菊, 陈建明, 王国红. 药物水压胚胎分离腹腔镜手术治疗输卵管妊娠 58 例疗效观察[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(6): 101 - 103.
- [4] 林 忠. 输卵管妊娠期待治疗与药物治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(9): 912 - 915.
- [5] 徐 虹, 徐瑞双, 黄冰冰, 等. 甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗异位妊娠的疗效及预后分析[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 22 - 23.
- [6] 严春苗, 黄吁宁, 张琼珍. 未破裂型输卵管妊娠与妊娠黄体的 TV-CDFI 声像特征及鉴别诊断特点[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(6): 789 - 791.
- [7] 李翠梅, 翟晓枝, 刘佩秀. 未破裂型输卵管妊娠阴道超声引导下介入保守治疗效果观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(4): 520 - 521.
- [8] 宋菁华, 王克芳, 张 军, 等. 腹腔镜输卵管妊娠保守性手术后发生持续性异位妊娠的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(8): 677 - 680.
- [9] 郝 洁, 胡昫昫, 黄艳茜, 等. 中西医结合药物治疗输卵管妊娠疗效的影响因素分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(16): 1388 - 1392.
- [10] 李红苓, 应小燕. 宫、腹腔镜联合诊治输卵管性不孕症改进手术方法后的妊娠结局[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(3): 217 - 220.
- [11] 米建锋, 梁桂玲. 输卵管妊娠保留输卵管手术后 48 h 内血清孕酮和 β -hCG 水平在疗效预测中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1320 - 1322.
- [12] 吴 昱. 血清 β -HCG、孕酮、阴道超声联合测定在早期输卵管妊娠中的诊断价值[J]. 医学综述, 2016, 22(4): 801 - 803.

(收稿日期: 2019-04-16)