

异位消癥汤辅助甲氨蝶呤宫颈注射联合米非司酮口服治疗异位妊娠临床效果观察

彭云, 林燕, 时梦哲

桂林市中医医院妇科, 广西 桂林

收稿日期: 2022年4月23日; 录用日期: 2022年5月18日; 发布日期: 2022年5月25日

摘要

目的: 观察异位消癥汤辅助甲氨蝶呤(MTX)宫颈注射联合米非司酮(RU486)口服治疗异位妊娠的临床疗效。方法: 选择我院2019年7月~2021年6月符合保守治疗原则的异位妊娠患者124例, 采用完全随机法将患者分为观察组和对照组, 每组患者62例, 对照组予MTX宫颈注射及RU486口服; 观察组在对照组基础上加用异位消癥汤口服; 治疗的第4、7、14天复查血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平, 若血清 β -HCG水平下降幅度 $<15\%$, 则继续进行第二疗程的治疗。之后每周复查血 β -HCG水平、肝肾功能、血常规及经阴道超声检查, 对比两组的治疗效果。结果: 观察组的有效率为93.55%, 对照组有效率为80.64%; 两组组间比较表明观察组有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 异位消癥汤辅助甲氨蝶呤宫颈注射联合米非司酮片口服治疗异位妊娠疗效满意, 值得临床推广应用。

关键词

宫颈注射, 保守治疗, 甲氨蝶呤, 米非司酮, 异位消癥汤

Clinical Effect of Yiwei Xiaozheng Decoction with Methotrexate (MTX) Cervical Injection Combined with Mifepristone (RU486) Oral Treatment of Ectopic Pregnancy

Yun Peng, Yan Lin, Mengzhe Shi

Obstetrics and Gynecology Department of Guilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin Guangxi

Received: Apr. 23rd, 2022; accepted: May 18th, 2022; published: May 25th, 2022

Abstract

Objective: The clinical efficacy of Yiwei Xiaozheng decoction with methotrexate (MTX) cervical injection combined with mifepristone (RU486) oral treatment of ectopic pregnancy was observed. **Method:** 124 ectopic pregnant patients in line with conservative treatment principles from July 2019 to June 2021 were selected, and the patients were divided into control group and observation group by random number table method, 62 patients in each group, and the control group was given MTX cervical injection and RU486 oral administration. The observation group added Yiwei Xiaozheng decoction to the control group; Serum human chorionic gonadotropin (β -HCG) levels are reviewed on days 4, 7, and 14 of treatment, and if serum β -HCG decreases by $<15\%$, a second course of treatment is continued. Blood β -HCG levels, liver and kidney function, complete blood count, and transvaginal ultrasound were followed weekly to compare the treatment effects of the two groups. **Results:** The effectiveness rate of the observation group was 93.55%, and the effectiveness rate of the control group was 80.64%. A comparison between the two groups showed that the efficiency of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiwei Xiaozheng decoction assisted methotrexate cervical injection combined with mifepristone tablets oral treatment of ectopic pregnancy is satisfactory and worthy of clinical promotion and application.

Keywords

Cervical Injection, Conservative Treatment, Methotrexate, Mifepristone, Yiwei Xiaozheng Decoction

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异位妊娠(Ectopic pregnancy, EP)是指受精卵在子宫体腔以外的器官或组织中着床发育的情况,其发生率为占有所有妊娠的 1.3%~2.0% [1]。输卵管妊娠是异位妊娠最常见的部位,输卵管妊娠约占异位妊娠的 95%~98% [2],其发病原因主要是由输卵管炎症引起。临床上异位妊娠保守治疗常用方法主要有甲氨碟呤(methotrexate, MTX)肌肉注射、米非司酮(RU486)口服等,虽二者对异位妊娠疗效显著,但却有明显的不良反应,如恶心呕吐、药物性皮炎、白细胞下降、肝肾功能损伤等。有研究显示 MTX 宫颈注射较肌肉注射疗效虽无明显差异,但副反应却明显小于肌肉注射治疗[3]。另一方面,杀胚与消癥在未破损期异位妊娠的治疗中同等重要,对于减小单纯西医治疗在盆腔包块吸收及缓解阴道出血方面,单纯的西医治疗效果欠佳,我院自拟异位消癥汤具有活血祛瘀、通行血脉、杀胚、促使妊娠产物死亡的作用,中西医结合治疗有望实现疗效倍增的临床效果。近年来中西医结合治疗未破损期异位妊娠已逐渐成为研究热点。本研究旨在研究异位消癥汤辅助MTX 宫颈注射联合RU486 口服治疗异位妊娠的临床疗效及其运用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究纳入我院 2019 年 7 月~2021 年 6 月符合保守治疗原则的异位妊娠住院患者 124 例,采用完全

随机法,分为观察组和对照组,每组分别纳入 62 例患者。观察组年龄 19 岁~46 岁,平均年龄 32.38 ± 6.27 岁;体重 41~76 kg,平均 56.42 ± 8.16 kg;停经时间 31~62 d,平均停经时间 46.43 ± 6.62 d。对照组年龄 20~44 岁,平均年龄 33.14 ± 4.76 岁,体重 41.5~78 kg,平均 58.08 ± 8.70 kg;停经时间 30~59 d,平均停经时间 44.80 ± 6.49 d。两组患者的年龄、体重、停经时间基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有纳入患者均符合异位妊娠诊断标准[4] [5]。

2.2. 诊断标准

2.2.1. 西医诊断标准

参照《妇产科学》[4] (谢幸主编,人民卫生出版社出版的第九版)异位妊娠中的诊断标准进行制定,主要相关表现如下:

- 1) 临床症状:停经,伴或不伴腹痛、阴道流血。
- 2) 辅助检查:
 - ① 妊娠试验:尿 HCG 阳性,血清 β -HCG 升高;
 - ② 超声检查:经阴道或经腹部彩超提示宫腔内未探及妊娠囊。

2.2.2. 中医诊断标准

参照《中医妇产科学》(谈勇主编,中国中医药出版社出版的第十版)中异位妊娠的辨证要点制定:
主症:停经,或有不规则阴道流血,或伴下腹部隐痛,或下腹部坠胀不适。
舌脉:舌质暗,苔薄,脉弦滑或弦细涩。

2.3. 纳入及排除标准

本次研究参照 2012 年《中华中医药学会-中医妇科常见病诊疗指南》[5]及《妇产科学》第 9 版制定。
纳入标准:1) 无药物治疗禁忌证;2) 输卵管妊娠未发生破裂或流产;3) 妊娠囊直径 ≤ 4 cm;4) 血 β -HCG < 2000 U/L;5) 无明显内出血征象。排除及脱落标准:1) 生命体征不稳定;2) 输卵管妊娠已破裂;3) 妊娠囊直径 ≥ 4 cm 或 ≥ 3.5 cm 伴胎心搏动;4) 肝肾功能异常或凝血功能异常者;5) 腹腔妊娠、子宫残角妊娠、输卵管间质部妊娠、阔韧带妊娠;6) 临床研究过程中出现严重不良反应或严重并发症;7) 治疗过程中因患者原因改用其它治疗方式;8) 患者依从性差,没有完成方案所规定的治疗周期。

2.4. 治疗方法

对照组予 MTX 宫颈注射及 RU486 口服:MTX (规格:5 mg/支,厂家:仁合熙德隆),1 mg/kg,宫颈注射(分别于宫颈 3 点或 9 点及宫颈 12 点注射);RU486 (规格 25 mg/片,厂家:武汉九珑)75 mg,口服,连服 4 日,每天一次。观察组在对照组基础上加用异位消癥汤(药物组成:天花粉 30 g、丹参 15 g、紫草 10 g、蜈蚣 1 条(去足)、桃仁 10 g、三棱 15 g、莪术 15 g、煅牡蛎 30 g(先煎)、鳖甲 30 g(先煎)、川牛膝 10 g、水蛭 3 g),由桂林市中医医院中药房提供,水煎服,日 1 剂,分 2 次口服,连服一周。合并湿热者配以黄柏 10 g、土茯苓 15 g;合并气虚者配以党参 15 g、黄芪 30 g;腹痛明显者配以延胡索 10 g、香附 10g。两组患者均严格遵医嘱用药,治疗期间医护人员定期监测患者各项生命体征,并监督患者不可剧烈活动或同房。若血 β -HCG 水平下降幅度 $< 15\%$,则进行第二疗程的治疗。

2.5. 观察指标

2.5.1. 疗效性指标

- 1) 临床症状:治疗前后腹痛、阴道流血情况。

2) 实验室指标: ① 治疗第 4、7 天晨起空腹抽取两组静脉血 5 mL, 采用化学发光免疫分析法检测两组血 β -HCG 水平; ② 之后每周复查血清 β -HCG, 比较两组患者血清 β -HCG 水平恢复正常所需要的时间; ③ 治疗第 7 天开始每周复查经阴道超声检查测定盆腔包块大小; ④ 治疗后盆腔包块吸收至消失所需时间。

盆腔包块最大直径及包块吸收至正常所需时间。

2.5.2. 安全性指标

1) 治疗前后血常规、肝肾功能。

2) 用药期间两组不良反应发生率组恶心、呕吐等胃肠道反应、白细胞减少、肝肾功能受损等不良反应发生情况。

2.6. 临床疗效判定标准

临床疗效判定标准参照人民卫生出版社第 9 版谢幸主编的《妇产科学》以及相关文献[6], 具体如下:

① 治愈: 患者临床症状腹痛、阴道流血等症状消失, 血 β -HCG 水平逐渐下降至 <100 mIU/mL, B 彩超提示附件区包块缩小 1/2 以上或消失。

② 有效: 患者腹痛、阴道流血等症状消失, 血 β -HCG 水平进行性下降至 ≥ 100 mIU/mL, B 彩超提示附件区包块缩小不足 1/2 或未增大。

③ 无效: 患者腹痛、阴道流血等临床症状未改善甚或加重, 血 β -HCG 水平持续不下降或甚至升高, 治疗过程中腹痛加剧, 伴血流动力学改变, B 超提示附件区包块未缩小或增大、或包块内可见胚芽及原始心管搏动者。

临床有效率 = (治愈 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

治疗第 4、7 天晨起空腹抽取两组静脉血 5 mL, 采用化学发光免疫分析法检测两组血 β -HCG 水平。若血 β -HCG 水平下降幅度 $<15\%$, 则进行第二疗程的治疗, 之后每周复查血 β -HCG、肝肾功能、血常规; 治疗第 7 天开始每周复查经阴道超声检查以测定盆腔包块大小直至盆腔包块消失, 记录每次检查所得盆腔包块最大直径及包块吸收至正常所需时间。同时观察两组恶心呕吐等胃肠道反应、白细胞减少、肝肾功能受损等不良反应发生情况, 并计算发生率。

2.7. 统计学方法

统计采用 SPSS 23.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。实验数据用计量资料用 $\bar{x} \pm S$ (均数 \pm 标准差) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后自身比较采用配对 t 检验; 计数资料用率表示, 等级资料用组间比较采用 χ^2 检验处理或秩和检验。 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组临床疗效对比

观察两组临床治疗效果: 观察组治愈 36 例, 有效 22 例, 无效 4 例, 有效率 93.55%; 对照组治愈 30 例, 有效 20 例, 无效 12 例, 有效率 80.64%; 两组临床有效率比较示观察组高于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.2. 治疗前、后两组患者血 β -HCG 水平及恢复至正常所需要时间比较

治疗前、后两组患者血清 β -HCG 水平及恢复至正常所需要时间如表 2 所示。治疗前两组血 β -HCG

Table 1. Comparison of the clinical efficacy of the two patient groups (Example)**表 1.** 两组患者临床疗效比较(例)

组别	N	痊愈	有效	无效	总有效率
观察组	62	36 (58.06%)	22 (35.48%)	4 (6.45%)	58 (93.55%*)
对照组	62	30 (48.39%)	20 (32.26%)	12 (19.35%)	50 (80.64%)
χ^2					4.593 ^a
P					0.032

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义。

水平差异无统计学意义($P > 0.05$)；观察组治疗第 4、7、14 天后血 β -HCG 水平均低于对照组，且差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组血 β -HCG 水平下降至正常水平所需时间短于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of blood-HCG levels and time required to return to normal before and after treatment ($\bar{x} \pm S$)**表 2.** 治疗前、后两组患者血 β -HCG 水平及恢复至正常所需时间比较($\bar{x} \pm S$)

组别	N	治疗前	治疗第 4 天	治疗第 7 天	治疗第 14 天	恢复至正常(d)
观察组	62	828.90 \pm 579.73	582.42 \pm 516.95	326.17 \pm 408.13	69.04 \pm 204.60	12.22 \pm 4.00*
对照组	62	885.91 \pm 616.65	690.03 \pm 620.83	404.70 \pm 474.04	85.48 \pm 213.41	15.06 \pm 6.11
χ^2						36.718 ^a
P						0.035

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义。

3.3. 治疗前、后两组盆腔包块最大直径及消失需时间比较

治疗前、后两组盆腔包块最大直径及包块消失需时间比较如表 3 所示，两组治疗前包块最大直径差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 7、14 天，观察组盆腔包块最大直径均小于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组盆腔包块消失所需要时间短于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 3. Comparison of maximum diameter (cm) of pelvic mass and disappearance time (days) between two groups ($\bar{x} \pm S$)**表 3.** 两组盆腔包块最大直径(cm)及消失所需要时间(天)比较($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	消失需要时间
观察组	62	3.27 \pm 0.53	2.21 \pm 0.61	1.34 \pm 0.72	20.29 \pm 5.37
对照组	62	3.22 \pm 0.75	2.51 \pm 0.91	1.66 \pm 0.98	23.74 \pm 8.04
χ^2		25.359 ^a	49.325 ^a	41.671 ^a	41.986 ^a
P		0.386	0.020	0.047	0.043

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，有统计学意义。

3.4. 两组不良反应发生情况比较

观察组出现胃肠道反应 5 例、白细胞减少 2 例、未见肝肾功能损伤病例；对照组胃肠道反应 7 例、白细胞减少 4 例、肝肾功能损伤 1 例，观察组、对照组不良反应发生率分别为 11.29%、19.35%，二者比

较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of adverse reactions in the two groups (Example)

表 4. 两组不良反应情况对比(例)

组别	N	胃肠道反应	肝肾功能损伤	白细胞减少	总发生率
观察组	62	5 (8.06%)	2 (3.23%)	0 (0%)	7 (11.29%)
对照组	62	7 (11.29%)	4 (6.45%)	1 (1.61%)	12 (19.35%)
χ^2					1.554 ^a
P					0.213

注: 与对照组比较, ^a $P > 0.05$, 无统计学意义。

4. 讨论

异位妊娠是妇产科的多发病、常见病。性生活过早、盆腔手术、性传播疾病、妇科显微手术的增多及促排卵技术的应用导致异位妊娠发病率越来越高[7]。异位妊娠作为妇产科常见的急腹症之一, 已成为孕早期妇女死亡的主要原因, 且发病年龄呈年轻化趋势发展[8] [9]。尽管传统的输卵管切除术仍是异位妊娠的一种可靠治疗方法, 虽随着腹腔镜技术的普及, 临床上手术治疗多采取腹腔镜下根治或者保守性手术, 但仍涉及输卵管的切除和手术固有风险, 如输卵管局部黏连或疤痕、输卵管堵塞等, 严重可危害到生育功能[10]。随着诊断技术的不断提高、异位妊娠早期诊断的实现以及人们对于生育功能保留需求的增加, 损伤小、可保留生育能力的保守治疗方法相对可更好的被患者接受[11] [12]。现今临床上异位妊娠常用保守治疗方法主要为西药治疗, MTX、RU486 等为常用治疗药物, 但西药治疗不良反应较多、治疗时间相对较长, 不易被患者认可。因此, 如何降低药物治疗不良反应、提升治愈率, 已经成为妇产科医师关注的重点[13]。本研究将我院 2019 年 7 月~2021 年 6 月符合保守治疗原则的异位妊娠患者纳入研究对象, 分析异位消癥汤辅助 MTX 宫颈注射联合 Ru486 口服治疗异位妊娠的临床疗效。MTX 是一种抗代谢类药物, 其治病原理是使叶酸代谢及嘧啶与嘌呤合成无法正常进行, 阻碍遗传物质及相关蛋白质的生物合成, 即阻滞细胞的发育与繁殖, 治疗机制是抑制滋养细胞增生, 破坏绒毛, 使胚胎组织坏死、脱落、吸收, 降低血 HCG 水平[14]。MTX 治疗平均成功率达 82%, 宫外孕药物治疗后的生育率为 67%~80.7%, 不低于根治性手术后的生育率[15] [16], 米非司酮片治疗原理是通过致输卵管或子宫壁间的黄体萎缩, 使受精卵无法结合黄体着床; 或已着床黄体萎缩, 造成着床受精卵无受体最终脱离, 同时释放激素, 促使子宫膜脱离形成月经, 将受精卵一并排出[17]。虽以上两种药物治疗效果得到临床认可, 但存在不可忽视的不足之处, 如患者接受 MTX 治疗可能出现恶心呕吐和白细胞减少, 甚或造成患者肝脏功能受损, 严重者可危及患者生命; 对于受精卵已成功着床的患者, 米非司酮片则治疗效果有限[18], 另临床为达到满意的临床治疗效果, MTX、RU486 联合治疗常用剂量较大, 必定导致较多副反应, 且西药治疗常忽视患者的炎症和瘀血处理。

祖国医学中医认为异位妊娠发病机制或因素体先天不足, 后天失养, 虚而致瘀; 或因房事不洁致湿热聚于带下理与少腹素有瘀滞, 冲任、胞脉、胞脉不畅, 或先天肾气不足, 后天脾气受损等有关。由于脾肾气虚, 不能把孕卵及时运送至子宫, 或由于瘀阻, 运送孕卵受阻, 不能移行至子宫, 而在输卵管内发育, 以致破损脉络, 阴血内溢于少腹, 发生血瘀、血虚等一系列症候, 血瘀为异位妊娠重要致病因素其病机本质是少腹血瘀, 因此中医成药治疗异位妊娠以活血化瘀杀胚为主[19] [20]。本研究以“活血化瘀、消癥杀胚”为治疗原则, 采用异位消癥汤口服辅助甲氨蝶呤宫颈注射联合米非司酮口服治疗异位妊娠。

异位消癥汤方中君药天花粉清热生津，消肿排脓，《本草纲目》记载治胞衣不下。现代药理研究提示天花粉通过使胎盘、滋养细胞变性坏死从而达到作用有抗早孕、致流产作用。冯果等研究亦表明天花粉可使胎盘合体滋养细胞变性坏死[21]，为君药；臣药紫草、蜈蚣杀胚散结，其能降低血 HCG 水平，可通过促使机体内人绒毛膜促性腺激素水平下降，抑制黄体发育，从而阻碍妊娠组织胚胎组织生长[22]，为臣药；三棱、莪术、丹参活血化瘀消癥，可提高血浆纤维蛋白溶解酶活性，加速能够使异位妊娠患者机化的瘀血块、胚胎组织变软、吸收、消散，有利于从而使盆腔包块的消散[23] [24]，为佐药；川牛膝引药下行，活血化瘀，为使药。中西医结合不仅能迅速减小盆腔包块体积、抑制血 β -HCG 水平，同时还能疏通输卵管，减少再次异位妊娠的发生率，积极提高治疗效果[25] [26]。

本研究以“活血化瘀、消癥杀胚”为治疗原则，采用异位消癥汤口服辅助甲氨蝶呤宫颈注射联合米非司酮口服治疗异位妊娠，数据分析提示在血 β -HCG 水平、盆腔包块最大直径初始值无明显差异的情况下，异位消癥汤口服辅助 MTX 宫颈注射联合 RU486 口服治疗异位妊娠临床疗效肯定，观察组临床有效率较对照组高，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；患者血 β -HCG 水平检测提示治疗第 4、7、14 天均低于对照组，血 β -HCG 水平下降至正常水平所需时间短于对照组；治疗第 7、14 天，观察组盆腔包块最大直径均小于对照组，盆腔包块消失所需要时间短于对照组。综上所述，异位妊娠患者采用异位消癥汤辅助甲氨蝶呤宫颈注射联合米非司酮口服保守治疗异位妊娠治疗效果显著，且不良反应少，该技术操作简单，风险小，适合在各级医疗机构推广应用，具有手术及纯西药治疗不可替代的优势。

基金项目

广西壮族自治区中医药局自筹经费科研课题(编号: GZZC2019169)。

参考文献

- [1] Farquhar, C.M. (2005) Ectopic Pregnancy. *The Lancet*, **366**, 583-591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67103-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67103-6)
- [2] 马静, 苑学, 蒋利东, 等. 宫颈注射甲氨蝶呤保守治疗宫外孕临床观察[J]. 河北医药, 2010, 32(23): 3295-3296.
- [3] 陈青文, 吴学明, 陈燕娥. 氨甲喋呤宫颈注射与肌肉注射治疗异位妊娠疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(13): 1865-1866.
- [4] 谢幸. 妇产科学[M]. 第 9 版, 北京: 人民卫生出版社, 2018: 51-58.
- [5] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 49-52.
- [6] 陈初珍, 黄瑞莲, 王清宇, 等. 中西医结合保守治疗输卵管妊娠的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(13): 161-163.
- [7] 谢幸. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] Committee on Practice Bulletins-Gynecology (2018) ACOG Practice Bulletin No. 191 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, 409-411. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002499>
- [9] Brady, P.C. (2017) New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **72**, 618-625. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000492>
- [10] 彭超, 周应芳. 异位妊娠患者保留生育功能的治疗策略及预后[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(4): 340-344.
- [11] 王立维. 异位妊娠保守治疗的必要性与可行性[J]. 中国城乡企业卫生, 2016, 31(10): 66-67.
- [12] Ozyurek, E.S., Akmut, E., Kaya, E., et al. (2017) Predictors of Failure of the Commonly Used Single-Dose Methotrexate Protocol for Treating Tubal Ectopic Pregnancies. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **56**, 755-760. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.009>
- [13] 赵敏超. 中西医结合保守治疗异位妊娠 45 例效果探究[J]. 黑龙江医药杂志, 2018, 31(5): 1039-1041.
- [14] 漆洪波, 蔡汉中. MTX 治疗异位妊娠的再孕情况及副作用[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 12(4): 190-191.
- [15] Marreta, H., Fauconnier, A., Dubernarde, G., Misme, H., Lagarce, L., Lesavre, M., et al. (2016) Overview and Guidelines of Off-Label Use of Methotrexate in Ectopic Pregnancy: Report by CNGOF. *European Journal of Obstetrics &*

Gynecology and Reproductive Biology, **205**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.489>

- [16] Bonin, L., Pedreiro, C., Moret, S., Chene, G., Gaucherand, P. and Lamblin, G. (2016) Predictive Factors for the Methotrexate Treatment Outcome in Ectopic Pregnancy: A Comparative Study of 400 Cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **208**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.016>
- [17] Mirbolou, F., Yousefnezhad, A. and Ghanbari, A. (2015) Predicting Factors of Medical Treatment Success with Single Dose Methotrexate in Tubal Ectopic Pregnancy: A Retrospective Study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, **13**, 351-354.
- [18] 韦海桃. 甲氨喋呤联合腹腔镜手术治疗异位妊娠疗效评价及对患者血清人绒毛膜促性腺激素的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(1): 68-70.
- [19] 周琴亚, 凌静, 吴群英, 等. 腹腔镜手术与药物非手术治疗早期异位妊娠的临床疗效及对再次妊娠的影响比较[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(34): 157-159.
- [20] 谈勇. 中医妇科学[M]. 第10版. 北京: 中国医药科技出版社, 2016.
- [21] 冯果, 陈娟, 刘文, 等. 天花粉有效成分及药理活性研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2015, 32(6): 59-62.
- [22] 杜爱平. 重用紫草治疗高水平血 β -hCG异位妊娠疗效观察[J]. 药品评价, 2017, 14(5): 37-39+43.
- [23] 冯娅茹, 张文婷, 李二文, 等. 三棱化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4804-4818.
- [24] 谷风. 丹参注射液对慢性输卵管炎性大鼠 TGF β 1、I 型胶原的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(8): 802-804.
- [25] 孙艳. MTX 配伍米非司酮及中药在异位妊娠保守治疗中的联合应用[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(35): 35+38.
- [26] 黄贵孝, 任廷美. 中西医联合保守治疗异位妊娠 60 例临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(3): 147-148.