

血清 β -人绒毛膜促性腺激素变化对甲氨蝶呤 治疗未破裂型输卵管妊娠的预测效果

许 健¹, 户立生², 高志文¹

(1. 河北省遵化市人民医院 妇产科, 河北 唐山, 064200;

2. 河北省遵化市妇幼保健院 妇产科, 河北 唐山, 064200)

摘要: **目的** 探讨血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平变化对甲氨蝶呤(MTX)治疗未破裂型输卵管妊娠效果的预测价值。**方法** 选取接受 MTX 治疗的 197 例未破裂型输卵管妊娠患者作为研究对象,根据 MTX 治疗结果的不同分为成功组($n=138$)和失败组($n=59$)。比较 2 组血清 β -HCG 水平变化,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 β -HCG 水平预测 MTX 治疗效果的敏感度和特异度。**结果** 成功组 β -HCG 水平在第 4 天下降者占 91.30% (126/138),高于失败组的 20.34% (12/59),差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组给药第 4、7 天血清 β -HCG 水平以及 β -HCG 第 1~4 天变化率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,第 1 天 β -HCG 水平的特异度最高,第 4 天 β -HCG 水平的敏感度最高,综合分析显示第 4 天 β -HCG 水平对 MTX 治疗结果的预测价值较高。197 例患者中,恶心呕吐者 11 例,转氨酶水平轻微上升者 5 例。**结论** 对于无症状且血流动力学稳定的未破裂型输卵管妊娠患者,基于血清 β -HCG 水平变化预测 MTX 的治疗效果是一种安全、有效的选择。

关键词: 异位妊娠; 甲氨蝶呤; β -人绒毛膜促性腺激素; 受试者工作特征曲线; 预测效能

中图分类号: R 714.22; R 984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)10-103-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210878

Study on predictive effect of serum beta human chorionic gonadotropin on unruptured tubal pregnancy treated by methotrexate

XU Jian¹, HU Lisheng², GAO Zhiwen¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Zunhua City People's Hospital of Hebei Province, Tangshan, Hebei, 064200; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Centre of Zunhua City, Tangshan, Hebei, 064200)

Abstract: Objective To investigate predictive effect of serum beta human chorionic gonadotropin(β -HCG) on unruptured tubal pregnancy treated by methotrexate(MTX). **Methods** A total of 197 patients with unruptured tubal pregnancy treated with MTX were selected and divided into success group ($n=138$) and failure group ($n=59$) according to the results of MTX treatment. The changes of blood β -HCG levels in the two groups were compared, and the sensitivity and specificity of blood β -HCG in predicting therapeutic efficacy of MTX were analyzed by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results** In the successful group, ratio of patients with the level of β -HCG decreased by 91.30% (126/138) on the fourth day was significantly higher than 20.34% (12/59) in those of the failure group($P<0.05$). The change rate of β -HCG ranging from the first day to the fourth day and β -HCG levels at 4 and 7 days after administration of two groups showed significant differences ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the β -HCG level on the 1st day was the highest in specificity, and was the highest on the 4th day in sensitivity. Comprehensive analysis showed that β -HCG level on the 4th day had a higher predictive value for MTX treatment outcomes. Out of 197 patients, 11 had nausea and vomiting, and 5 had slight increase of transaminase level. **Conclusion** For asymptomatic and stable ectopic pregnancy women in hemodynamics, it is a safe and effective and

choice to predict the effect of MTX in the treatment of unruptured tubal pregnancy through the changes of serum β -HCG.

Key words: ectopic pregnancy; methotrexate; β -human chorionic gonadotropin; receiver operating characteristic curve; prediction efficacy

异位妊娠是临床妇产科常见的急腹症之一,死亡例数占孕产妇死亡总数的 10%^[1]。输卵管妊娠是异位妊娠中最常见的类型,治疗处理不当会影响患者再次受孕,甚至会对患者的生命安全造成严重威胁^[2-3]。近年来,未破裂型输卵管妊娠的早期诊断率提高^[4],临床常用甲氨蝶呤(MTX)或腹腔镜手术治疗^[5-6]。国内对于血流动力学稳定、初始 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平低于 2 000 IU/L、附件肿块直径小于 4 cm 的患者,一般采用药物治疗方法进行治疗^[7]。血流动力学稳定但不符合上述其他标准的患者可否采用保守治疗,临床对此仍无定论^[8-9]。患者使用 MTX 治疗后第 4~7 天血 β -HCG 水平下降 15%,才能认定为治疗初步成功^[10]。本研究探讨了血清 β -HCG 水平变化对 MTX 治疗未破裂型输卵管妊娠效果的预测价值,旨在更早地预测治疗结果,缓解患者的焦虑情绪,

现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2020 年 5 月遵化市人民医院收治的接受 MTX 治疗的未破裂型输卵管妊娠患者 197 例作为研究对象,年龄 17~42 岁。根据 MTX 治疗结果的不同,将患者分为成功组 138 例和失败组 59 例。治疗成功的判断标准:血清 β -HCG 水平恢复正常,附件肿块减少或超声影像表现为消失,腹部不适症状在无手术干预的情况下缓解。排除标准:急性破裂异位妊娠,非输卵管性异位妊娠,有保守治疗药物禁忌证,随访丢失者。部分患者(成功组 36 例,失败组 11 例)在必要时(如出现发热、白细胞计数升高等症状)接受抗菌药物治疗。2 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,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	孕次/次	停经时间/d	治疗前包块直径/mm
成功组	138	27.65 \pm 5.13	1.82 \pm 0.67	49.14 \pm 7.26	25.03 \pm 5.36
失败组	59	27.16 \pm 4.95	1.79 \pm 1.53	49.45 \pm 4.87	25.36 \pm 5.20

1.2 治疗方法

所有患者均接受单次肌内注射 MTX,剂量为 50 mg/m²。分别于给药第 1 天、第 4 天和第 7 天检测患者血清 β -HCG 水平,以判定是否需要给予额外剂量的 MTX 或改为手术治疗。若第 7 天血清 β -HCG 水平下降值少于第 4 天的 15%,则根据患者情况选择手术治疗或进行 MTX 二次注射。

1.3 观察指标

患者均接受随访评估,1 次/周,直至治愈。随访时应评估患者的一般身体状况和腹部症状,监测治疗不良反应,检测血清 β -HCG 水平,必要时行超声检查,观察胚囊是否消失,评估盆腔游离液和异位妊娠病变是否减少。比较 2 组患者给药第 1、4、7 天的血清 β -HCG 水平和 β -HCG 第 1~4 天变化率、第 4~7 天变化率。 β -HCG 第 1~4 天变化率 = (第 4 天水平 - 第 1 天水平)/第 1 天水平 \times 100%, β -HCG 第 4~7 天变化率 = (第

7 天水平 - 第 4 天水平)/第 4 天水平 \times 100%。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 β -HCG 水平预测 MTX 治疗效果的敏感度和特异度。ROC 曲线下面积(AUC) < 0.5 ,表示无预测价值;AUC 为 0.5~ < 0.7 ,表示预测价值较小;AUC 为 0.7~ < 0.9 ,表示有中度预测价值;AUC 为 0.9~ < 1.0 ,表示预测价值较高;AUC 为 1.0,表示预测价值最佳。

2 结果

2.1 血清 β -HCG 变化情况比较

成功组 β -HCG 水平在第 4 天下降者占 92.47% (126/138),高于失败组的 20.33% (12/59),差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组给

药第4、7天血清 β -HCG水平以及 β -HCG第1~4天变化率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 血清 β -HCG水平的ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,第1天 β -HCG水平的AUC为0.583(95%CI为0.348~0.817),第4天 β -HCG水平的AUC为0.795(95%CI为0.669~0.921),第7天 β -HCG水平的AUC为0.652(95%CI为0.481~0.823)。第1天 β -HCG水平

的特异度最高,第4天 β -HCG水平的敏感度最高,结合治疗成功率后显示第4天 β -HCG水平的预测价值较高。见表3、图1。

2.3 初始 β -HCG水平与治疗成功率的关系

按照初始(用药前)血清 β -HCG水平将197例患者分为 ≤ 4000 IU/L组($n = 144$)和 > 4000 IU/L组($n = 53$), ≤ 4000 IU/L组的治疗成功率为81.25%(117/144),高于 > 4000 IU/L组的39.62%(21/53),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组血清 β -HCG水平变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β -HCG/(IU/L)				
		第1天	第4天	第7天	第1~4天变化率	第4~7天变化率
成功组	138	3 764.98 \pm 1 654.15	2 438.42 \pm 1 654.61	1 896.49 \pm 1 658.65	-35.92 \pm 5.75	-42.23 \pm 4.87
失败组	59	3 549.49 \pm 1 851.47	4 681.93 \pm 2 683.18*	3 351.15 \pm 1 513.67*	35.19 \pm 9.53*	-25.51 \pm 7.12

β -HCG: β -人绒毛膜促性腺激素。与成功组比较, * $P < 0.05$ 。

表3 不同时点血清 β -HCG水平的ROC曲线分析结果

指标	AUC	95% CI	最佳临界值/(IU/L)	敏感度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
第1天 β -HCG	0.583	0.348~0.817	2 911.80	78.94	64.51	54.54	41.19
第4天 β -HCG	0.795	0.669~0.921	3 947.71	86.36	54.54	77.65	86.73
第7天 β -HCG	0.652	0.481~0.823	3 393.78	33.33	0	70.02	80.92

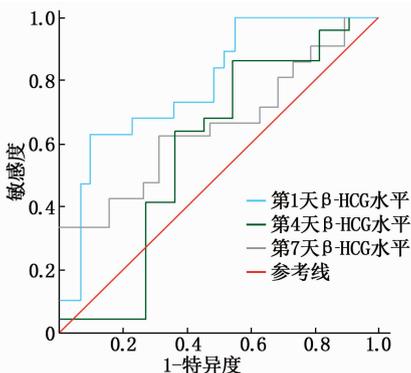


图1 不同时点 β -HCG水平预测MTX治疗结果的ROC曲线

2.4 不良反应发生情况

197例患者中,肌肉注射MTX后出现恶心呕吐者11例(5.58%),但未进行干预,转氨酶水平轻微上升者5例(2.54%),其中1例在转氨酶水平无法降低后接受多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗。其余患者均未见明显不良反应。

3 讨论

血清 β -HCG水平是临床诊断早孕的重要指标,正常宫内妊娠者血清 β -HCG水平会随妊娠时间的延长呈升高趋势^[11-12],而异位妊娠者 β -HCG分泌量降低,且与正常妊娠者血清 β -HCG水平的

差异会随着时间推移逐渐增大^[13-14]。MTX是一种叶酸类似物,可通过与细胞内的叶酸竞争二氢叶酸还原酶,影响四氢叶酸的转化,导致胚胎发育停止,此药物作为异位妊娠的治疗药物,已被广泛应用于临床^[15]。虽然MTX治疗对于情况稳定的异位妊娠者是一种有效、安全的选择,但如果采用传统的诊断标准(判断血清 β -HCG水平和肿块大小),通常需在7d后才能告知患者治疗结果,导致患者焦虑情绪加重,治疗依从性降低。相关报道^[16]指出,部分患者服用MTX的时间过长,会导致不良反应的发生。因此,越来越多的研究致力于寻找在MTX治疗前就能预测治疗成功率的可能因素,如初始 β -HCG浓度、异位包块大小、既往异位妊娠史等^[17]。研究表明,初始 β -HCG水平可能是异位妊娠者MTX治疗结果的预测因子^[18],初始 β -HCG水平 ≤ 4000 IU/L组的治疗成功率显著高于初始 β -HCG浓度 > 4000 IU/L组^[19],而异位肿块大小、既往异位妊娠史与治疗成功率无关^[20]。本研究结果也证实,初始血清 β -HCG水平 ≤ 4000 IU/L的患者治疗成功率相对更高,故对于初始血清 β -HCG水平 > 4000 IU/L的患者,临床应尽早考虑MTX治疗以外的其他治疗方法,必要时可尽早实施手术治疗,以减少等待时间,降低风险。

相关研究^[21-22]表明,血清 β -HCG 水平在第 1~4 天下降 22% 是单剂量方案治疗成功的最佳预测指标,与本研究结果一致。目前,临床常采用彩超检查方法对异位妊娠进行诊断,此方法操作简单,便于观察阳性指征,并能发现未破裂妊娠囊及胎心搏动情况^[23]。因此,MTX 治疗时可结合患者血清 β -HCG 水平变化和彩超观察结果及时对患者情况进行判断。本研究结果显示,血清 β -HCG 水平第 1~4 天变化率可为 MTX 治疗异位妊娠的结果提供早期指示。ROC 曲线分析可知,86.3% 的治愈患者血清 β -HCG 水平第 4 天至少下降 8.2%,高于目前预测治疗结果的标准。本研究结果还显示,接受 MTX 治疗的患者不良反应发生率较低,且不良反应均轻微可逆,说明 MTX 治疗对于无症状且血流动力学稳定的异位妊娠妇女来说是一种安全的疗法。

综上所述,血清 β -HCG 水平第 1~4 天变化率可早期提示 MTX 的治疗结果,对于无症状且血流动力学稳定的未破裂型输卵管妊娠患者来说,基于血清 β -HCG 水平变化预测 MTX 的治疗效果是一种安全、有效的选择。

参考文献

[1] 王玉东. 2016 年英国皇家妇产科医师学会及早期妊娠学会《异位妊娠的诊断和管理》指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(9): 916-919.

[2] Chouinard M, Mayrand M H, Ayoub A, *et al.* Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(1): 112-119.

[3] KARAVANI G, GUTMAN-IDO E, HERZBERG S, *et al.* Recurrent tubal ectopic pregnancy management and the risk of a third ectopic pregnancy[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, S1553-4650(20): 31172-31179.

[4] BOYCHUK A V, KHLIBOVSKA O I, YAKYMCHUK Y B. Ectopic pregnancy and its long-term results[J]. *Wiad Lek*, 2020, 73(1): 139-144.

[5] KHANI B, BEHNAMFAR F, TAGHIYAR L. Which protocol is better for treatment of ectopic pregnancy by methotrexate Single-dose or multiple-dose[J]. *Adv Biomed Res*, 2020, 9: 59.

[6] KINGSBURY B, SAM D, JEYASUDHA R, *et al.* Ectopic pregnancies: Catch them early, treat them wisely! [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(9): 4911-4918.

[7] 程燕, 任黔川. 中西医结合保守治疗血 β -HCG 值 2 000 ~ 5 000 IU/L 输卵管妊娠的疗效评价[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(6): 550-554.

[8] 朱美丽. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠的临床疗效及其对血液流变学的影响[J]. 临床合理用药杂志,

2020, 13(33): 28-30.

[9] 郭珺. 药物保守治疗与腹腔镜保守性手术治疗对异位妊娠患者保留输卵管的效果比较[J]. 中国民康医学, 2020, 32(2): 54-56.

[10] 王小玲. 血 β 人绒毛膜促性腺激素临界值对单剂量和多剂量甲氨蝶呤治疗异位妊娠临床疗效的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 37-39.

[11] 陈国强, 朱圣娇, 桂瑞丰, 等. 血清 HCG、E2、P、CA125 水平对早期异位妊娠与先兆流产诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1051-1054.

[12] 刘艳丽. 血清 β -人绒毛膜促性腺激素、孕酮、癌抗原 125 联合彩色多普勒超声对异位妊娠早期诊断的研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(7): 722-724, 728.

[13] WINTER T C. Ectopic pregnancy: Hemoperitoneum does not equate to tubal rupture[J]. *Radiographics*, 2021, 41(1): 318-320.

[14] 李秀娟. 血清 β -HCG、孕酮、CK-MB 比率、CA125 联合阴道超声在早期异位妊娠诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(12): 2075-2078.

[15] SINDIANI A M, ALSHDAIFAT E, OBEIDAT B, *et al.* The use of single dose methotrexate in the management of ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location: 10 years' experience in a tertiary center[J]. *Int J Womens Health*, 2020, 12: 1233-1239.

[16] SHAFIE M, ABBASZADEH M, SHARIFI F. Hyperpigmentation, severe alopecia, and six days of instability in a case of severe methotrexate hypersensitivity reaction[J]. *DARU J Pharm Sci*, 2021, 6: 1-5.

[17] CIRIK D A, KINAY T, KESKIN U, *et al.* Success rates of single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2016, 133(1): 49-52.

[18] RICHARDSON A. Medical management of ectopic pregnancy: a 10-year case series[J]. *Hum Fertil*, 2012, 15(3): 116-120.

[19] ALALADE A O, SMITH F J E, KENDALL C E, *et al.* Evidence-based management of non-tubal ectopic pregnancies[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(8): 982-991.

[20] HENDRIKS E, ROSENBERG R, PRINE L. Ectopic pregnancy: diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(10): 599-606.

[21] LEVIN G, DIOR U, SHUSHAN A, *et al.* Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pre-treatment increment in HCG and day 1-4 change in HCG[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1): 149-154.

[22] GOH A, KARINE P, KIRBY A, *et al.* Day 1 to day 4 serum hCG change in predicting single-dose methotrexate treatment failure for tubal ectopic pregnancies[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 255: 105-110.

[23] 谭晓艳. 彩超诊断宫外孕的应用价值分析[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(2): 192-193.