

甲氨蝶呤治疗异位妊娠的研究进展

许增¹, 刘文博^{2*}, 张黔梅¹, 王素素¹

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²承德市中心医院妇科, 河北 承德

收稿日期: 2025年8月26日; 录用日期: 2025年9月19日; 发布日期: 2025年9月28日

摘要

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)是妇产科常见的急腹症, 发病率约2%~3%, 是妊娠早期孕妇死亡的主要原因。近年来, 异位妊娠的发病患者逐渐趋于年轻化, 且未婚、未育患者的比例有逐渐上升的趋势。保守治疗可以在治疗疾病的同时保护育龄期女性的生育功能, 提高生育力, 目前已经成为EP治疗的主要方向。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是异位妊娠保守治疗的常用药物。本文旨在对甲氨蝶呤在异位妊娠保守治疗中的进展进行综述。

关键词

异位妊娠, 甲氨蝶呤, 保守治疗

Research Progress of Methotrexate in the Treatment of Ectopic Pregnancy

Zeng Xu¹, Wenbo Liu^{2*}, Qianmei Zhang¹, Susu Wang¹

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Gynecology, Chengde Central Hospital, Chengde Hebei

Received: August 26, 2025; accepted: September 19, 2025; published: September 28, 2025

Abstract

Ectopic pregnancy (EP) is a common acute abdomen in obstetrics and gynecology, with an incidence of about 2%~3%, which is the main cause of death in early pregnancy. In recent years, the incidence of ectopic pregnancy patients gradually tends to be younger, and the proportion of unmarried, nulliparous patients have a gradual upward trend. Conservative treatment can protect the reproductive function of women of childbearing age and improve fertility while treating diseases. It has

*通讯作者。

become the main direction of EP treatment. Methotrexate (MTX) is a commonly used drug for conservative treatment of ectopic pregnancy. This article aims to review the progress of methotrexate in the conservative treatment of ectopic pregnancy.

Keywords

Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Conservative Treatment

Copyright © 2025 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)是指受精卵在宫腔以外着床,其中以输卵管妊娠最为常见,约占 95%,少见的还有卵巢妊娠、腹腔妊娠、宫颈妊娠等[1]。现阶段,临床上主要以手术治疗为主要治疗方法,虽然手术治疗效果显著,但可能损伤患者的生育能力,近年来,随着辅助生殖技术的广泛应用、紧急避孕药的使用增加以及盆腔炎发病率的上升,EP 的发病患者逐渐趋于年轻化,因此为保护患者生育功能,提高生育力,药物保守治疗的研究已逐步成为当下医学工作者重点关注的问题。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是异位妊娠治疗的常用药物,本文论述了近年来甲氨蝶呤在异位妊娠治疗中的应用进展,为异位妊娠保守治疗提供参考。

2. 甲氨蝶呤的作用机制

甲氨蝶呤是一种叶酸类似物,与二氢叶酸还原酶具有高度亲和力,能够特异性地结合到该酶的活性位点上,阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸,使得四氢叶酸生成减少,进而干扰了 DNA、RNA 以及蛋白质的合成,影响细胞的正常代谢和功能。

2.1. 干扰 DNA 合成

甲氨蝶呤干扰 DNA 合成的作用分为两个方面。一方面,甲氨蝶呤可以抑制二氢叶酸还原酶,从而导致四氢叶酸缺乏,使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸合成受阻[2]。在嘌呤合成过程中,四氢叶酸参与了嘌呤环上 C2 和 C8 位置的一碳单位转移反应;在嘧啶合成中,缺乏四氢叶酸会使胸腺合成酶参与的反应无法正常进行,从而使合成 DNA 的原料缺乏。另一方面,甲氨蝶呤还可以直接作用于正在合成的 DNA 链中,阻止 DNA 链的进一步延伸,导致 DNA 合成中断,从而影响细胞的正常增殖。

2.2. 影响细胞增殖

甲氨蝶呤通过干扰 DNA 合成,使细胞的正常有丝分裂受阻。在细胞周期中,S 期的细胞对甲氨蝶呤的作用最为敏感。当甲氨蝶呤作用于细胞时,处于 S 期的细胞会因 DNA 合成受阻而停滞在该时期,无法进入下一个细胞周期阶段,这些细胞随时间的推移可能会发生凋亡或失去增殖能力,从而抑制了细胞的增殖。这种对细胞增殖的抑制作用在肿瘤细胞和快速增殖的免疫细胞中表现得尤为明显。

2.3. 诱导细胞凋亡

甲氨蝶呤可以通过多种途径诱发细胞凋亡。一方面,其对 DNA 合成的干扰作用会导致细胞内的 DNA 损伤,这种损伤可以激活细胞内 p16/p21/p53 基因激活,会启动一系列基因表达途径促使细胞走向凋亡

[3]。另一方面,甲氨蝶呤会引起的细胞代谢紊乱,如核苷酸合成受阻、能量代谢异常等,也可能影响细胞内的凋亡调控蛋白的平衡,例如使促凋亡蛋白表达增加,抗凋亡蛋白表达减少,从而诱导细胞凋亡。

3. 甲氨蝶呤用药方案

目前指南及文献报道有3种MTX治疗方案用于治疗异位妊娠:(1)单剂量方案。(2)二次剂量方案。(3)多剂量方案。

3.1. 单剂量方案

第1天:单一剂量肌注 50 mg/m^2 MTX。肌注MTX后的第4、7天监测血hCG。

3.2. 二次剂量方案

第1天:第一次剂量肌注 50 mg/m^2 MTX。第4天:第二次剂量肌注 50 mg/m^2 MTX。肌注MTX后的第4、7天监测血hCG。

3.3. 多剂量方案

第1、3、5、7天各肌注 1 mg/kg MTX;第2、4、6、8天间隔给予肌注 0.1 mg/kg 四氢叶酸,肌注MTX当天测血hCG,持续监测直至血hCG较前一次下降15% [4]。

MTX治疗成功可能与否可能取决于使用的MTX治疗方案和患者治疗初的血清hCG水平。国外多项研究表明单剂量与多剂量方案治疗成功率相似,但多剂量方案的副反应明显增加[5][6]。张平贵等[7]研究比较了单剂量方案与二次剂量方案成功率,发现二者成功率接近,但单剂量方案操作简便,且出现的药物副作用更少,更值得临床推广。但也有研究表明,对于初始血hCG水平较高的患者,多剂量方案的效果更为显著[5][6]。目前指南对最佳的MTX用药方案并未达成共识。

4. 用药途径

MTX用于EP的治疗有全身用药、局部用药及全身局部联合用药等用药途径。

4.1. 全身用药

MTX的全身用药方案包括肌肉注射、静脉注射和动脉灌注。

4.1.1. 静脉注射

多采用 1 mg/kg 体重或 50 mg/m^2 体表面积剂量单次给药;如果用药后4~7天血 β -hCG下降 $<15\%$,重复一次同样剂量[8]。刘志平等[9]进行的一项回顾性临床资料分析中指出单次注射甲氨蝶呤对于治疗输卵管妊娠临床疗效确切,能够有效改善患者临床症状。

4.1.2. 肌肉注射

单次肌注(按体表面积 50 mg/m^2)或小剂量多次肌注(0.4 mg/kg , 5天1疗程)[8]。王琪等[10]对于2021年01月01日至2022年12月3日因异位妊娠住院接受单剂量甲氨蝶呤治疗的疗效进行回顾性分析表明,初始血hCG水平和异位包块大小是单剂量甲氨蝶呤治疗异位妊娠结局的重要影响因素。中国专家共识指出目前治疗输卵管妊娠的最佳的MTX治疗方案没有达成共识。MTX治疗的疗效取决于使用的MTX治疗方案和患者治疗初的血清hCG水平[4]。黄锦等[11]对于2019年7月~2022年7月期间收治的未破裂型异位妊娠保守治疗100例患者为研究对象,分析MTX以不同给药方法表明,治疗未破裂型异位妊娠的疗效在未破裂型异位妊娠中,采用MTX治疗具有十分积极的效果,不同给药方式其治疗效果也不尽相

同,其中以单次肌注 MTX 的效果更佳,不良反应较少,可作为患者的首选治疗方式,但仍应结合患者实际情况综合考虑最佳治疗方式。

4.1.3. 动脉灌注

多用于治疗剖宫产瘢痕妊娠。双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤可有效对胚胎组织起到杀胚效果,相比肌肉注射 MTX 来说全身血药浓度不高,对患者损伤较小[12]。张新炎[12]等的研究表明,子宫动脉灌注 MTX 联合子宫动脉栓塞术治疗剖宫产瘢痕妊娠疗效显著,可有效控制出血量,并保留子宫的完整性。

4.2. 局部用药

MTX 局部用药途径包括腹腔镜下用药、宫腔镜下输卵管插管术介入用药、经阴道 B 超引导下穿刺术用药等[8]。有相关报道称腹腔镜下局部病灶注射 MTX 成功率可达 90%;李敏等[13]研究发现甲氨蝶呤注射液配合腹腔镜手术治疗 EP 患者可缩短月经恢复时间、积液吸收时间、 β -hCG 转阴时间,降低性激素指标与炎性因子水平,并且相较于肌肉注射,其不良反应更小。也有研究认为宫腔镜下插管注射甲氨蝶呤注射液相比于腹腔镜保守手术更加微创,并且更简便,费用更低,因此在输卵管妊娠早期可以选择。

4.3. 局部联合全身用药

局部全身联合用药更多应用于宫颈妊娠及输卵管间质部妊娠的治疗中[8]。

使用 MTX 治疗宫颈妊娠宜早期应用,否则有可能因出血过多而造成切除子宫等不良后果。王翼飞等[14]研究表明宫颈局部注射 MTX 治疗宫颈妊娠的临床效果良好,更能显著改善患者的妊娠情况,提高各指标水平,降低不良反应发生率,且其操作方法简便安全,无需复杂的设备及较高技术要求,具有临床应用价值和基层医院推广价值。梁海霞等[15]通过对比行局部注射 MTX+清宫术及直接行清宫术的患者的阴道出血时间、平均住院时间以及血 β -hCG 转阴时间等,研究表明,局部注射 MTX 辅以 B 超监测下清宫术相对于直接行清宫术更安全,且操作性强,是临床上治疗宫颈妊娠的有效方法。

近年来的相关研究发现,经宫角注射甲氨蝶呤(MTX)可以在一定程度上预防滋养细胞在患者子宫、输卵管内的增殖,进而预防宫角妊娠破裂等不良结局的发生。Kim 等[16]的相关研究报告,采用氨甲蝶呤局部注射治疗输卵管间质部妊娠的成功率为 87.5%。国外还有相关研究称采用局部注射 MTX 治疗输卵管间质部妊娠的成功率可达 100%。局部注射 MTX 可使局部药物浓度较高,全身吸收较少,因此不良反应小,但需在超声监测下或腹腔镜引导下操作,且对操作者的技术要求较高,在基层医院相对较难开展。

5. 联合用药

目前临床上最常用的与 MTX 联合应用的药物是米非司酮。MTX 联合应用米非司酮表现为协同应用,起效较为快速,可避免治疗失败而造成持续性异位妊娠,大出血或危及生命。目前国内外对于甲氨蝶呤与米非司酮联合用药方案及疗效报道较多,此方案在临床上应用较成熟。陈新磊等[17]研究显示,单用 MTX 组治愈率为 79.49%,单用米非司酮组治愈率为 78.38%,MTX 联合米非司酮组治愈率达 90.91%。MTX 与小剂量米非司酮联合使用操作简便,安全性高,且疗效显著,无明显不良反应,可在临床上广泛应用。

6. MTX 治疗的副反应

MTX 的不良反应与治疗剂量和持续时间有关[18]大部分 MTX 的副反应都是因为其在血液中的高浓度而引起。临床上多见轻度药物副反应,严重副反应发生率较低,但副反应一旦出现,将对患者的身心健康带来影响。结合相关报道,使用 MTX 后出现的副反应中最多见的是胃肠道反应、骨髓抑制及皮肤损

害。其中,胃肠道副反应中以出现口腔溃疡的患者最为多见,溃疡可以自口腔延伸至下消化道。在胃肠道反应中还有一个较为常见的是肝功能受损,可导致肝酶升高,但在停药后可自然下降。此外,还有肺纤维化、非特异性肺炎、肾功能衰竭等严重副反应临床上较为少见。虽然 MTX 在治疗异位妊娠时出现的副反应较为少见,但严重副反应还是会对患者的身体及心理健康造成一定的损害,因此,临床上使用 MTX 治疗异位妊娠需明确指征,排除用药禁忌症,控制用药剂量,一旦出现副反应需及时规范治疗。

7. MTX 目前的研究热点与核心争议

MTX 目前在 EP 保守治疗中的显著疗效已经得到了国内外的普遍认可。在不断的临床实践中, MTX 的使用方法也已经日渐成熟。然而,随着 EP 患病率的不断提高与患者需求的不断增加, MTX 在 EP 治疗中不断出现了新的研究热点,同时也出现了一些值得探讨的争议。

7.1. 研究热点

随着我国生育政策的不断调整以及近年来剖宫产率的不断增加,子宫切口瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)的患病率逐年递增。目前多采用子宫动脉栓塞术联合子宫动脉灌注 MTX 治疗 CSP,仇静文[19]等进行的一项回顾性研究表明,子宫动脉栓塞术联合 MTX 治疗 CSP 具有积极的临床效果,不仅能够终止妊娠,还能够保护患者的子宫功能,缩短住院时间。尽管 MTX 在 CSP 的治疗中能起到一定的作用,但国内外相关研究较少,目前对于其疗效尚不确切。

7.2. 核心争议

目前应用 MTX 治疗 EP 虽然效果显著,且严重不良反应发生率较少,但目前国内外仍有报道使用 MTX 后出现严重不良反应甚至死亡的病例,这对 MTX 的用法及用量评估产生了一定的限制,但目前临床研究中仍缺少明确的量效判断。

有相关研究[20]指出,MTX 治疗 EP 与手术治疗相比,再次宫内妊娠率较高而再次异位妊娠率较低。但现如今对于 MTX 治疗后的患者再次异位妊娠率及患侧输卵管的通畅程度的研究及报道较少,且均为回顾性研究,因而目前并无确切数据支持。

8. 结论

目前,应用 MTX 已经成为临床上药物治疗 EP 的首选方法,治疗方案也有多种选择,但目前最佳的用药方案及用药途径尚未达成共识,应根据患者的个体差异、当地医疗条件及患者意愿等因素选择最佳的治疗方案。近年来,药物保守治疗以保留患者生育功能在 EP 的治疗中得到了广泛应用。然而,在临床工作中,如何选择用药途径、方案等尚缺乏统一的标准,是目前临床进一步研究的重点,值得深入探索。

参考文献

- [1] 孔北华, 马丁, 段涛. 妇产科学[M]. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 78-85.
- [2] 张娜. 采用不同药物保守治疗异位妊娠效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(30): 4997-4998.
- [3] 刘洋. 甲氨蝶呤经颗粒细胞途径致女性生殖功能持续性损伤机制及解救方案研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [4] 王玉东, 陆琦. 输卵管妊娠诊治的中国专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(7): 780-787.
- [5] Hamed, H.O., Ahmed, S.R. and Alghasham, A.A. (2011) Comparison of Double- and Single-Dose Methotrexate Protocols for Treatment of Ectopic Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **116**, 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.08.009>
- [6] Song, T., Kim, M.K., Kim, M.L., et al. (2016) Single-Dose versus Two-Dose Administration of Methotrexate for the

- Treatment of Ectopic Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Human Reproduction*, **31**, 332-338.
- [7] 张平贵, 申毓婷, 包怡榕. 甲氨蝶呤两种方案治疗异位妊娠的临床研究[J]. 世界临床药物, 2022, 43(7): 895-899.
- [8] 苏琛辉, 夏震. 甲氨蝶呤在异位妊娠保守治疗中的应用现状[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(17): 2454-2456.
- [9] 刘志平, 张慧, 唐小珂. 单次注射甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠的临床疗效及对血清 β -人绒毛膜促性腺激素、胎盘生长因子、血管内皮生长因子的影响[J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(4): 12-17.
- [10] 王琪. 单剂量甲氨蝶呤治疗异位妊娠结局的相关影响因素及其预测价值[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [11] 黄锦, 杨萍. 分析甲氨蝶呤以不同给药方法治疗未破裂型异位妊娠的疗效[J]. 系统医学, 2024, 9(13): 149-151+155.
- [12] 张新炎, 刘本波. 子宫动脉灌注甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞术治疗剖宫产瘢痕妊娠的效果分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(21): 63-65.
- [13] 李敏, 腾晓慧, 杨玲玲, 等. 甲氨蝶呤注射液联合腹腔镜手术对异位妊娠患者性激素指标的影响[J]. 中国医药指南, 2025, 23(6): 19-21.
- [14] 王翼飞. MTX 宫颈局部注射治疗异位妊娠的临床研究[Z]. 浙江省, 横店文荣医院, 2023-10-12.
- [15] 梁海霞, 陈必良, 李玉虹, 等. 宫颈妊娠 29 例临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(22): 68-71.
- [16] Kim, M.J., Cha, J., Bae, H.S., Kim, M.K., Kim, M., Yun, B.S., *et al.* (2017) Therapeutic Outcomes of Methotrexate Injection in Unruptured Interstitial Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science*, **60**, 571-578.
<https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.571>
- [17] 陈新磊, 张君娜. 甲氨蝶呤、米非司酮及两者联用保守治疗异位妊娠的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(2): 297-298.
- [18] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins (2018) ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, e91-e103.
- [19] 仇静文, 吴彩丽, 褚爱萍. 子宫动脉栓塞联合甲氨蝶呤在治疗子宫切口瘢痕妊娠的应用[C]//中国生命关怀协会. 生命关怀与智慧康养系列学术研讨会论文集——人文关怀护理理念在临床护患沟通中的应用. 江苏省南京市溧水人民医院, 2024: 301-303.
- [20] Oelsner, G. (1987) Ectopic Pregnancy in the Sole Remaining Tube and the Management of the Patient with Multiple Ectopic Pregnancies. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **30**, 225-229.
<https://doi.org/10.1097/00003081-198703000-00030>