甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠效果的回顾性队列研究Δ

刘　翌[1*]，杨志勇[1]，王齐尔[2]，谢运飞[3#]（1.成都大学附属医院药剂科，成都　610081；2.成都大学附属医院妇产科，成都　610081；3.四川省医学科学院/四川省人民医院核医学科，成都　610072）

中图分类号　R97；R714.22　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）04-0471-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.17

摘　要　目的　探讨甲氨蝶呤（MTX）注射液联合米非司酮片治疗异位妊娠的效果。**方法**　采用回顾性队列研究方法，收集2013年1月1日—2021年12月31日在成都大学附属医院就诊的异位妊娠患者资料。单独给予MTX注射液的为对照组，给予MTX注射液联合米非司酮片的为暴露组。采用倾向性评分匹配（PSM）法均衡两组基线变量，比较匹配后队列的结局指标。**结果**　纳入125例患者，其中对照组68例，暴露组57例。经PSM后，各组有46例匹配成功。暴露组和对照组的治疗有效率分别为73.91%和63.04%、药品不良反应（ADR）发生率分别为21.74%和13.04%，均无显著差异（$P>0.05$）。两组患者组内治疗前后血清β-HCG值对比均显著下降（$P<0.05$），但两组患者治疗后血清β-HCG值及其恢复正常的时间、再次妊娠、再次异位妊娠、再次宫内妊娠的间隔时间均无显著差异（$P>0.05$）。暴露组的B超妊娠包块平均直径治疗前后差值、临床症状缓解时间和住院时间均显著大于对照组（$P<0.05$），但住院期间的药品费用和住院总费用并未显著增加（$P>0.05$）。MTX单剂方案组和多剂方案组的治疗有效率、ADR发生率无显著差异（$P>0.05$），单剂方案组的住院时间、药品费用、住院总费用均显著少于多剂方案组（$P<0.05$）。**结论**　MTX注射液联合或不联合米非司酮片都能有效治疗异位妊娠，有效性和安全性相当。联合治疗可以促进包块缩小，且对住院费用和再次妊娠情况无明显影响。MTX单剂方案和多剂方案治疗效果相当，但多剂方案增加了住院时间和住院费用。

关键词　甲氨蝶呤；米非司酮；倾向性评分匹配；异位妊娠；再次妊娠；疗效；经济性

Retrospective cohort study on the efficacy of methotrexate combined with mifepristone in the treatment of ectopic pregnancy

LIU Yi[1], YANG Zhiyong[1], WANG Qier[2], XIE Yunfei[3] (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China; 3. Dept. of Nuclear Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the efficacy of Methotrexate (MTX) injection combined with Mifepristone tablets in the treatment of ectopic pregnancy. **METHODS** A retrospective cohort study method was used to collect data on patients with ectopic pregnancy who visited the Affiliated Hospital of Chengdu University from January 1, 2013 to December 31, 2021. Control group was given MTX injection alone, and exposure group was given MTX injection combined with Mifepristone tablets. Baseline variables were balanced between the two groups using a propensity score matching (PSM), and the outcomes of the matched cohorts were compared. **RESULTS** A total of 125 patients were included, involving 68 in the control group and 57 in the exposure group. After PSM, 46 cases in each group were successfully matched. There was no significant difference in the treatment response rate and the incidence of adverse drug reaction (ADR) between the exposure group and the control group, which were 73.91% and 63.04%, 21.74% and 13.04% ($P>0.05$). Compared with before treatment, serum levels of β-HCG were all significantly decreased in 2 groups after treatment ($P<0.05$); there was no significant difference in the serum level of β-HCG after treatment, the time to return to normal, the interval time of second pregnancy, second ectopic pregnancy and second intrauterine pregnancy between 2 groups ($P>0.05$). The mean diameter difference of B-ultrasound pregnancy mass before and after treatment, duration of clinical symptom remission and length of hospital stay in the exposure group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), but drug costs during hospitalization and total hospitalization costs were not significantly increased ($P>0.05$). There were no significant difference between single-dose group and multi-dose group of MTX in the treatment response rate and the incidence of ADR ($P>0.05$). The hospitalization time, drug cost and total cost of the single dose group were significantly less than those of the multi-dose group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** MTX injection combined with or without

Δ**基金项目**　四川省医学会青年创新科研课题（No.Q21066）；成都药学会赞邦药学科研基金项目（No.202103）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：028-86432423。E-mail：liuyi21223@sina.com

＃**通信作者**　主管药师，博士。研究方向：临床药学、中药药理学、放射药学。电话：028-87393445。E-mail：xyfsub@126.com

Mifepristone tablet can both effectively treat ectopic pregnancy, with comparable efficacy and safety. MTX single-dose regimen is similar to the multi-dose regimen in efficacy, but the multi-dose regimen increases the hospital stay and hospitalization costs.
KEYWORDS methotrexate; mifepristone; propensity score matching; ectopic pregnancy; second pregnancy; efficacy; economy

异位妊娠（ectopic pregnancy，EP）是指受精卵在子宫体腔以外着床，俗称宫外孕，其中以输卵管妊娠最常见，占所有EP的90%以上[1]。甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）是叶酸拮抗剂，也是一种滋养细胞高度敏感的化疗药物，可抑制细胞内胸腺嘧啶核苷和嘌呤的合成，使胚胎滋养细胞死亡[2]。米非司酮是抗孕激素药，在分子水平与内源性孕酮竞争性结合受体，产生较强的抗孕激素作用，使妊娠绒毛组织及蜕膜变性，促进内源性前列腺素释放，使促黄体生成素下降、黄体萎缩，从而使依赖黄体发育的胚囊坏死而发生流产[3]。MTX注射液为EP药物保守治疗的一线用药，国内外指南[4－9]均推荐使用；米非司酮片虽尚未被相关指南推荐使用，但国内外临床均应用广泛[10－14]。目前，已发表的报道对MTX注射液联合或不联合米非司酮片治疗EP的疗效对比结果不一致，报道的质量也参差不齐。国内的报道多为观察性研究，存在不可避免的混杂因素。

倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）法是一种控制混杂偏倚的统计方法，不受总样本量的限制，研究步骤标准化程度高，操作简单，能有效避免多种混杂因素对结局变量的影响，可准确评估治疗效果[15]。其基本原理是将多个协变量的影响用一个倾向评分值来表示，然后采用匹配、分层、加权或协变量调整法进行处理，平衡各组间协变量的分布[16]。目前还没有应用PSM法控制混杂因素以探讨MTX联合米非司酮治疗EP有效性的报道，也没有药物联合治疗后再次妊娠的数据分析。因此，本研究收集成都大学附属医院2013年1月1日－2021年12月31日就诊的EP患者资料，采用PSM法均衡患者基线变量，回顾性分析MTX注射液联合米非司酮片治疗EP的有效性、安全性及对再次妊娠的影响，同时还进行了MTX注射液单剂和多剂给药方案的亚组分析，为临床选择MTX联合或不联合米非司酮治疗EP提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集成都大学附属医院2013年1月1日－2021年12月31日妇产科收治的EP患者。设显著性水准双侧$\alpha=0.05$，$\beta=0.1$，按公式$(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2\times[P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)]/(P_1-P_2)^2$（$Z$值查表可得，$P_1$为既往研究中单用MTX注射液的最高有效率，$P_2$为单用MTX注射液的最低有效率[8]），计算后每组应纳入最小样本量为43.25例。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准：主要诊断为EP（诊断中包含中文字符“EP”或“输卵管妊娠”或“卵巢妊娠”或“宫颈妊娠”或“不明位置妊娠”）。排除标准：（1）住院时间小于24 h的患者；（2）未行药物保守治疗或药物保守治疗48 h内B超显示妊娠囊已破裂的患者；（3）剖宫产瘢痕部位妊娠患者；（4）住院治疗中断或治疗结局不明的患者；（5）基础信息、结局指标数据不全，或出院后门诊失访的患者；（6）局部使用MTX注射液（直接注射于妊娠囊内）的患者；（7）入院血清人绒毛膜促性腺激素（β-human chorionic gonadotrophic hormone，β-HCG）＞4 000 IU/L的患者。

1.3 研究方法

本研究为回顾性队列研究，已通过成都大学附属医院医学伦理委员会审核通过（批件号PJ2022-033-02）。单独给予MTX注射液的患者为对照组，给予MTX注射液联合米非司酮片的患者为暴露组。MTX注射液治疗方案包括：（1）单剂方案，治疗第1天按50 mg/m^{2}肌内注射；（2）多剂方案，0.4 mg/（kg·d）静脉注射5 d。米非司酮片治疗方案是给予MTX注射液治疗的第2天开始口服，固定剂量50 mg，每天2次，服用5 d。

1.4 数据提取及结局观察指标

1.4.1 基线资料 提取入选人群的基本信息作为基线变量，包括年龄、身高、体质量、入院时停经时间、开始治疗时血清β-HCG、开始治疗时B超妊娠包块平均直径、中药汤剂服用情况、EP位置、妊娠史、EP史、MTX给药方案。

1.4.2 主要结局指标 （1）有效性指标：药物治疗后妊娠囊破裂须进行手术治疗为治疗失败，反之则视为治疗有效，统计治疗有效率。（2）安全性指标：根据病程记录，提取药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）信息，统计ADR发生率。

1.4.3 次要结局指标 （1）检验、检查指标：治疗后血清β-HCG、治疗后B超妊娠包块平均直径。（2）临床相关指标：临床症状缓解（腹痛缓解、阴道停止流血）时间、血清β-HCG恢复正常（＜5 IU/L）的时间（以治疗开始时为起始时间）、患者住院总时间。（3）费用指标：患者住院总费用、药品费用。（4）再次妊娠指标：再次妊娠情况、再次EP情况，再次宫内妊娠间隔时间（出院时间和再次宫内妊娠末次月经时间的间隔时间）。

1.4.4 MTX给药方案亚组分析 根据MTX注射液治

疗方案的不同，将对照组和暴露组的患者分为单剂方案组和多剂方案组。分析指标包括以上所有结局指标和次要结局指标。

1.5 随访

随访开始时间为患者首次入院当天，主要结局指标的随访截止时间为EP治疗期间的出院当天，次要结局指标的随访截止时间为最后一次门诊或住院就诊当天。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行分析。计量资料中，样本量大于50，使用Kolmogorov-Smirnov检验结果，反之则使用Shapro-Wilk检验的结果。正态分布以$\bar{x}\pm s$报告，采用t检验；偏态分布以$M(P_{25},P_{75})$报告，采用非参数Mann-Whitney U检验。计数资料以例数（百分比）报告，采用χ^2检验或Fisher精确概率法。检验水准$\alpha=0.05$。基于Logistic回归运算倾向性评分值，匹配容差为0.03，根据最邻近原则按1∶1匹配，预测变量为上述基线资料。

2 结果

2.1 患者基线资料及PSM法匹配情况

根据纳排标准纳入125例患者，其中对照组68例，暴露组57例。将基线资料作为预测变量按PSM法匹配，各组有46例匹配成功，匹配后两组基线均衡，差异无统计学意义，结果见表1。

2.2 主要结局指标

暴露组的治疗有效率和ADR发生率均高于对照组，但差异无统计学意义（$P>0.05$），结果见表2。

2.3 次要结局指标

2.3.1 检验、检查指标 两组患者组内治疗前后的血清β-HCG值对比均显著下降（$P<0.05$），但两组患者治疗后血清β-HCG值及治疗前后血清β-HCG差值无显著差异（$P>0.05$）。暴露组的B超妊娠包块平均直径治疗前后差值显著大于对照组（$P<0.05$），结果见表3。

2.3.2 临床相关指标及费用指标 两组患者血清β-HCG值恢复正常的时间无显著差异（$P>0.05$）。暴露组的临床症状缓解时间和住院时间显著大于对照组（$P<0.05$），但住院期间的药品费用和住院总费用并未显著增加（$P>0.05$），结果见表4。

2.4 再次妊娠情况

两组患者再次妊娠情况、再次EP情况、再次宫内妊娠的间隔时间均无显著差异（$P>0.05$），结果见表5。

2.5 MTX给药方案亚组分析

MTX单剂方案组和多剂方案组患者的年龄、体质指数、停经时间、治疗前血清β-HCG值、治疗后血清β-HCG值、治疗前后血清β-HCG差值、治疗前B超妊娠包块平均直径、治疗后B超妊娠包块平均直径、治疗前后B超妊娠包块平均直径差值、血清β-HCG值恢复正常的时间、临床症状缓解时间、再次妊娠例数差异均无统计学意义（$P>0.05$）。MTX单剂方案组患者的治疗有效率高于多剂方案组、ADR发生率低于多剂方案组，但差异均无统计学意义（$P>0.05$），住院时间、药品费用、住院总费用均显著少于多剂方案组（$P<0.05$），结果见表6。

3 讨论

3.1 MTX注射液联合米非司酮片治疗EP的证据

加拿大妇产科医生协会[4]、英国国家卫生与临床优化研究[5]、美国妇产科医师学会[6]、英国皇家妇产科医师学院[7]及中国[8—9]推出的最新指南、专家共识均推荐单独使用MTX注射液治疗EP，未推荐联合使用米非司酮片。但国内外学者的文献报道结果却不尽相同。一方面，部分学者报道了MTX联合米非司酮较单独使用MTX更具有效性。例如，应丽英等[10]回顾性观察了单独使用MTX治疗对比MTX联合米非司酮治疗的EP患者（共82例），结果发现联合治疗组的临床总有效率（95.12%，39/41）显著高于MTX组（75.61%，31/41）（$P<0.05$），联合治疗组的ADR总发生率（4.88%，2/41）显著低于MTX组（19.51%，8/41）（$P<0.05$）；Hajenius等[11]纳入相关随机

表1 纳入患者按PSM法匹配前后的基线资料

基线资料	PSM法匹配前				PSM法匹配后			
	对照组（n=68）	暴露组（n=57）	Z或χ^2	P	对照组（n=46）	暴露组（n=46）	Z或χ^2	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	30.00(26.00,35.75)	28.00(24.00,33.50)	−2.401	0.016	28.50(25.00,33.25)	28.50(25.00,35.00)	−0.301	0.763
体质指数[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	21.03(19.64,23.00)	20.43(18.55,23.02)	−0.989	0.323	20.83(19.47,22.69)	20.75(19.31,23.43)	−0.285	0.776
入院时停经时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	46.00(41.00,51.75)	46.00(39.00,53.00)	−0.380	0.704	48.00(42.00,52.00)	46.00(37.75,52.50)	−0.579	0.761
开始治疗时血清β-HCG[$M(P_{25},P_{75})$]/(IU/L)	613.80(281.25,1 431.75)	630.97(367.06,1 243.00)	−0.823	0.411	833.22(284.90,1 497.75)	771.09(393.05,1 416.25)	−0.563	0.563
开始治疗时妊娠包块平均直径[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	1.98(4.56,2.53)	2.10(1.60,3.31)	−0.995	0.320	1.99(1.54,2.55)	2.10(1.59,3.44)	−1.032	0.302
中药汤剂/例(%)	16(23.53)	24(42.11)	4.917	0.027	13(28.26)	20(43.48)	2.315	0.128
EP位置								
输卵管/例(%)	65(95.59)	56(98.25)	0.109	0.741	44(95.65)	45(97.83)	<0.001	1.000
其他或不明/例(%)	3(4.41)	1(1.75)			2(4.35)	1(2.17)		
有妊娠史/例(%)	58(85.29)	38(66.67)	6.039	0.014	37(80.43)	37(80.43)	<0.001	1.000
有EP史/例(%)	11(16.18)	7(12.28)	0.382	0.537	8(17.39)	6(13.04)	0.337	0.562
MTX方案								
单剂方案组/例(%)	28(41.18)	20(35.09)	0.486	0.580	15(32.61)	15(32.61)	<0.001	1.000
多剂方案组/例(%)	40(58.82)	37(64.91)			31(67.39)	31(67.39)		

表2　匹配后两组患者治疗效果及ADR发生情况（n=46）

组别	治疗效果		ADR发生情况					
	有效/例(%)	失败/例(%)	恶心、呕吐/例	白细胞减少/例	皮肤瘙痒/例	口腔疼痛、溃疡/例	肝酶升高	总数/例(%)
对照组	29(63.04)	17(36.96)	4	1	1			6(13.04)
暴露组	34(73.91)	12(26.09)	4	1		5	1	10(21.74)
χ^2	1.259							6.053
P	0.262							0.195

表3　匹配后两组患者检验、检查指标变化情况[$M(P_{25}, P_{75})$，n=46]

组别	血清β-HCG值/(IU/L)				B超妊娠包块平均直径/cm			
	治疗后	组内前后差值[a]	Z	P	治疗后	组内前后差值[a]	Z	P
对照组	329.99 (132.35,901.225)	104.85 (−5.75,574.39)	−2.096	0.036	2.57 (1.54,3.37)	−0.18 (−0.87,0.21)	−1.135	0.256
暴露组	307.54 (150.34,727.84)	324.23 (81.00,571.64)	−3.506	<0.001	2.22 (1.74,3.37)	0.29 (−0.40,0.42)	−0.296	0.786
Z	−0.198	−1.802			−0.006	−2.201		
P	0.843	0.720			0.995	0.028		

a：治疗前减去治疗后的值

表4　匹配后两组患者临床相关指标及费用指标情况（n=46）

组别	血清β-HCG值恢复正常的时间($\bar{x}\pm s$)/d	临床症状缓解时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	住院时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	药品费用[$M(P_{25},P_{75})$]/元	住院总费用[$M(P_{25},P_{75})$]/元
对照组	22.75±10.89	4(2.50,5.00)	8.5(6.75,10.00)	258.92 (78.99,1 256.56)	2 665.82 (1 540.89,8 779.40)
暴露组	27.84±10.41	6(3.75,9.00)	11(8.00,14.00)	525.37 (225.71,1 275.15)	3 133.70 (2 342.62,4 319.61)
Z或t	−1.304	−2.240	−3.345	−1.679	−0.578
P	0.203	0.025	0.001	0.093	0.563

表5　匹配后两组患者再次妊娠情况（n=46）

组别	再次妊娠/例(%)	再次EP/例(%)	再次宫内妊娠的间隔时间($\bar{x}\pm s$)/d	再次宫内妊娠的最短间隔时间/d
对照组	11(23.91)	3(6.52)	596.88±453.38	195
暴露组	9(19.57)	0(0)	658.67±495.00	104
χ^2或t	0.256	1.378	−0.269	
P	0.400	0.242	0.792	

表6　MTX注射液不同给药方案的亚组分析结果

亚组	治疗有效/例(%)	ADR发生/例(%)	住院时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	药品费用[$M(P_{25},P_{75})$]/元	住院总费用[$M(P_{25},P_{75})$]/元
单剂方案组（n=30）	24(72.73)	3(10.00)	6.00(5.00,9.00)	166.59 (52.72,333.63)	2 139.40 (1 488.96,2 709.70)
多剂方案组（n=62）	39(62.90)	13(20.97)	9.00(8.00,11.25)	950.71 (242.64,1 359.97)	3 724.79 (2 801.09,6 530.56)
Z或χ^2	2.738	1.693	−3.521	−4.706	−4.373
P	0.098	0.193	<0.001	<0.001	<0.001

对照试验作系统评价，结果显示，单用全身性MTX注射液的疗效远不如MTX与米非司酮联用[2RCT，n=262，OR=0.59，95%CI(0.35，1.0)]；Song等[12]系统评价了23项MTX联合米非司酮与单用MTX治疗EP的随机对照试验（1 706例患者），结果提示，较低质量研究的Meta分析结果[OR=2.84，95%CI(2.18%，3.69)，P<0.001]认为联合治疗方案的有效性及安全性可能较高，副作用较小。另一方面，有部分学者研究结果提示联合治疗并不更具有效性，当孕酮水平较高、β-HCG浓度较高时除外。例如，Varma等[13]通过检索Medline、Embase、the Cochrane Library等数据库，纳入了包括系统评价、随机对照试验、观察性研究在内的19项研究（证据质量等级包括高、中、低、极低），结果显示，与单独MTX相比，联合米非司酮似乎不太可能提高治疗成功率，孕酮水平较高的妇女除外。Gazvani等[14]等开展MTX（50 mg/m^{2}肌内注射）联合米非司酮（600 mg口服）治疗EP的随机试验（50例患者）。结果显示，联合治疗组的总有效率（92%，23/25）与单用MTX组的总有效率（88%，22/25）无显著差异，但联合治疗组可以更快地治愈（P=0.01），且在β-HCG浓度较高的患者中作用更加明显。

本研究认为，基于目前有大量资料指出MTX联合米非司酮治疗EP更加有效，以及米非司酮片说明书的限制，临床在应用MTX联合米非司酮治疗EP时需注意做好伦理审查及患者知情同意沟通。

3.2　联合治疗对再次妊娠的影响

一项系统评价纳入了2项随机试验，对单用单剂MTX（50 mg/m^2）与肌内注射MTX联合口服米非司酮（600 mg）进行了比较，发现两组在输卵管的保留或通畅情况方面无差异[11]。本研究发现MTX对照组和暴露组的再次宫内妊娠、再次EP情况差异无统计学意义（P>0.05）。

3.3　MTX治疗后再次宫内妊娠的安全间隔时间

MTX治疗后再次受孕的安全间隔时间尚不清楚。毒理学文献推荐等待4～6个月后再尝试受孕。一项回顾性研究纳入了因EP接受MTX治疗后受孕的女性，发现在胎儿畸形和不良结局的发生率方面，治疗后6个月内受孕的女性与治疗后6个月或更长时间之后受孕的女性无差异[17]。由于残余的MTX可能在肝脏和肾脏内存留数月，美国生殖医学学会执业委员会建议患者在MTX治疗后3个月内避孕，推荐尝试受孕的患者应根据常规，孕前每日服用叶酸。美国FDA建议女性在MTX最终剂量后6个月内避孕。

本研究暴露组和对照组的再次宫内妊娠间隔时间无显著差异（P>0.05）。暴露组中最早宫内妊娠间隔时间为104 d（6个月之内），且该患者顺利分娩健康婴儿。对照组中最早宫内妊娠间隔时间为195 d，该患者在孕40 d时行药物流产。

3.4　MTX给药方案分析

指南推荐了3种MTX给药方案用于治疗EP：单剂量方案、二次剂量方案、多剂量方案，目前对最佳的MTX给药方案没有达成共识。单剂量与多剂量方案治疗成功率相似，多剂量方案的副反应显著增加[8]。多项

研究结果与指南推荐内容相似，如彭小灵[18]观察了54例EP患者发现，MTX单剂量方案组的治疗总有效率（92.59%）高于MTX多剂方案组（70.37%）（$P<0.05$），血清β-HCG值恢复正常时间、住院时间均短于多剂量方案组（$P<0.05$），ADR发生率（7.41%）低于多剂量方案组（29.63%）（$P<0.05$）。

本研究MTX给药方案亚组分析显示，单剂方案组的治疗有效率、ADR发生率与多剂方案组比较无显著差异（$P>0.05$），但多剂方案组会延长住院时间、增加药品费用和住院总费用（$P<0.05$）。

3.5 局限性

本研究存在一些不足之处。第一，本研究根据纳排标准在排除病历过程中将23例无法获知血清β-HCG值恢复正常时间或治疗后B超妊娠包块平均直径的病历直接删除，可能会带来选择偏倚。第二，尽管研究中已经调整了部分混杂因素，但不能排除有未观察到的潜在的未知因素存在，潜在的偏差可能影响结果的准确性。第三，再次妊娠情况受患者生育意愿等多方面因素影响，本研究未搜集影响因素信息并采取控制措施，导致再次妊娠、再次EP、再次妊娠间隔时间的结果可能存在偏倚。第四，本研究经PSM法匹配后有46例匹配成功，样本量偏小，样本可能代表性不足，导致结果可能偏倚，后期需进一步扩大样本量进行统计分析。

综上所述，MTX注射液联合或不联合米非司酮片都能有效治疗EP，有效性和安全性相当。联合治疗可以促进包块缩小，且对住院费用和再次妊娠情况无明显影响。MTX单剂方案和多剂方案治疗效果相当，但多剂方案增加了住院时间和住院费用。

参考文献

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京：人民卫生出版社，2004：1.

[2] BARNHART K, COUTIFARIS C, ESPOSITO M. The pharmacology of methotrexate[J]. Expert Opin Pharmacother, 2001, 2(3): 409-417.

[3] 刘尧芳，黄薇. 甲氨蝶呤在异位妊娠保守治疗中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2006，22(11)：869-872.

[4] PO L, THOMAS J, MILLS K, et al. Guideline No. 414: management of pregnancy of unknown location and tubal and nontubal ectopic pregnancies[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2021, 43(5): 614-630.

[5] National Institute for Health and Clinical Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: NICE guideline NG126[DB/OL]. [2022-08-06]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng126.

[6] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin No. 193: tubal ectopic pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(3): e91-e103.

[7] Royal College of Obstetricians and gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy: green-top guideline No.21[DB/OL]. [2022-08-06]. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg21.

[8] 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.

[9] 陈志华，吴杰，田文艳，等. 输卵管间质部妊娠诊治的中国专家共识：2022年版[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2022，38(3)：290-295.

[10] 应丽英，崔雪娜，丁洪琼. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠疗效及对血清人绒毛膜促性腺激素、癌抗原125、子宫内膜厚度的影响[J]. 中国基层医药，2021，28(3)：415-420.

[11] HAJENIUS P J, MOL F, MOL B J, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 2007(1): CD000324.

[12] SONG H D, CHEN S L, HE J X, et al. Combined use of methotrexate and mifepristone for ectopic pregnancy management: a meta-analysis[J]. J South Med Univ, 2006, 26(12): 1815-1817.

[13] VARMA R, GUPTA J. Tubal ectopic pregnancy[J]. BMJ Clin Evid, 2012, 2012: 1406.

[14] GAZVANI M R, BARUAH D N, ALFIREVIC Z, et al. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial[J]. Hum Reprod, 1998, 13(7): 1987-1990.

[15] GROSE E, WILSON S, BARKUN J, et al. Use of propensity score methodology in contemporary high-impact surgical literature[J]. J Am Coll Surg, 2020, 230(1): 101-112.e2.

[16] WEITZEN S, LAPANE K L, TOLEDANO A Y, et al. Principles for modeling propensity scores in medical research: a systematic literature review[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(12): 841-853.

[17] SVIRSKY R, ROZOVSKI U, VAKNIN Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy[J]. Reprod Toxicol, 2009, 27(1): 85-87.

[18] 彭小灵. 不同甲氨蝶呤应用方案联合米非司酮治疗异位妊娠的对照分析[J]. 中国医药科学，2020，10(1)：94-96，156.

（收稿日期：2022-09-01　修回日期：2022-12-19）

（编辑：曾海蓉）