

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk.2021020112

输卵管妊娠中西医结合诊疗指南

中国中西医结合学会妇产科学专业委员会

关键词: 输卵管妊娠; 中西医结合; 诊断; 治疗; 临床实践指南**Keywords:** tubal pregnancy; integrative medicine; diagnosis; treatment; clinical practice guideline**中图分类号:** R711.76 **文献标志码:** A

1 背景与目的

受精卵在子宫体腔以外着床称为异位妊娠(ectopic pregnancy, EP),其中以输卵管妊娠(tubal pregnancy, TP)最常见(占90%~95%)^[1]。异位妊娠是妇产科常见的急腹症,占妊娠总数的2%~3%^[2],是早期妊娠妇女的主要死因^[3],严重威胁着育龄期妇女的生命安全,降低育龄期妇女的生育能力。因此,对输卵管妊娠的早期诊断与治疗显得尤为重要。

中医治疗输卵管妊娠亦取得了一定成果,目前已创建了输卵管妊娠的病情影响因子评分模型^[4]、确定了新的输卵管妊娠辨证分型标准^[5]和中西医结合诊疗方案^[6],并被纳入2012年中华中医药学会制订的《中医妇科常见病诊疗指南》、2012年国家中医药管理局制订的《24个专业105个病种中医诊疗方案》和《24个专业105个病种中医临床路径》及2017年国家中医药管理局发布的修订版。

1990年以来,国内外共发布异位妊娠或输卵管妊娠诊疗指南20多部,其中我国共发布了4部相关指南或共识^[7-10],但缺乏中西医结合诊疗输卵管妊娠的指南,且部分指南发表时间较早,亦未遵循规范的指南制订标准。为解决上述问题,本指南制订工作组按照循证临床实践指南制订的标准方法与步骤,制订符合临床实际,便于实施,且具有中西医结合特色的《输卵管妊娠中西医结合诊疗指南》。

2 方法

本指南由中国中西医结合学会妇产科学专业委员会发起,广州中医药大学第一附属医院、国家区域(华南区)中医妇科诊疗中心邓高丕教授团队负责组织执行,兰州大学循证医学中心/GRADE中国中心提供方法学支持。启动时间为2019年9月,定稿时间为2020年12月。制订方法和步骤主要基于2014年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[11]、2015年中华中医药学会发布的《中医临床诊疗指南编制通则》^[12]和2016年中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》^[13],并参考

了卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[14]。

2.1 指南制订工作组的组建 本指南制订工作组包括有首席专家组、指导委员会、共识专家组、证据评价组以及外审组,各小组涵盖了中医妇科学、中西医结合妇产科学、妇产科学及循证医学等学科人员。所有共识专家组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接的利益冲突。

2.2 指南的注册 本指南已在国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>)进行了中英文注册,注册号:IPGRP-2019CN058。

2.3 指南适用范围 本指南适用于治疗输卵管妊娠的中医院及中西医结合医院等医疗机构,使用人群为从事中医妇科学、中西医结合妇产科学的医务工作者及临床医师,目标人群为患有输卵管妊娠疾病的妇女。

2.4 临床问题的遴选与确定 本指南工作组通过一轮问卷调查,收集了我国15个省(市或自治区)19家医疗机构的24份问卷,对其进行优化后共得到23个临床问题,根据问题的重要性排序,最终纳入了13个临床问题。

2.5 证据的检索与筛选 证据评价组按照PICO(population: 人群, intervention: 干预, comparison: 对照, outcome: 结局)原则对最终纳入的13个临床问题进行解构,并按照主题词结合自由词的方式进行系统检索:(1)检索MEDLINE(via PubMed)、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方、CBM和维普数据库,补充检索谷歌学术、百度学术(取前100条),同时追溯纳入文献的参考文献列表,主要纳入系统评价和Meta分析、网状Meta分析、随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)、队列研究、病例对照研究等研究类型。(2)检索National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)、European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)、American Society for Reproductive Medicine (ASRM)等机构官方网站,主要纳入相关指南。检索时间均为建库至2019年11月1日,发表语言限定为中英文。

完成文献检索后,每个临床问题均由两位证据评价组成员按照题目、摘要和全文的顺序独立逐级筛选文献并核

通讯作者:邓高丕,广州中医药大学第一附属医院妇科,广东广州510400,电子信箱:denggaopi@126.com

对,如存在分歧,则通过讨论或咨询第三方解决。

2.6 证据的评价与分级 证据评价组采用系统评价偏倚风险评价工具(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)^[15]、Cochrane 偏倚风险评价工具(Risk of Bias, ROB)^[16]和纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[17]分别对纳入的系统评价和Meta分析(网状Meta分析)、随机对照试验、队列研究与病例对照研究进行方法学质量评价。评价过程由两人独立完成,若存在分歧,则通过讨论或咨询第三方解决。

采用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法^[18-19]对证据质量和推荐意见进行分级。GRADE证据质量和推荐强度分级的含义见表1。

表1 GRADE证据质量与推荐强度分级

项目	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

2.7 推荐意见的形成 指南制订工作组基于纳入的证据,同时考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡,初拟出适合我国临床实践的推荐意见,并分别于2020年9月7日和2020年10月13日进行了两轮德尔菲调研,收集到69条专家意见。于2020年11月6日进行了一轮面对面的共识专家会,进一步完善后,形成了最终12个临床问题及20条推荐意见。

2.8 指南的传播与实施 指南发布后,本指南制订工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中进行解读。(2)有计划地开展培训,使临床医师充分了解并正确应用本指南。(3)通过媒体进行推广。

2.9 指南的更新 本指南计划在3~5年内按照国际指南更新方法进行更新。

3 疾病诊断

3.1 症状和体征^[20] 输卵管妊娠以停经、阴道流血、腹痛为主要临床表现,妊娠包块破裂的患者可出现晕厥或休克的症状,其休克的速度与腹腔内出血量相关。体征包括腹部压痛、反跳痛,妇科检查可见阴道少量血液,子宫颈举痛,若有腹腔内出血,阴道后穹隆或腹腔穿刺可抽出不凝血。

3.2 超声检查与血 β -hCG检测 输卵管妊娠的诊断多依靠超声及连续血 β -hCG检测^[7,21-26]。

若超声检查发现附件区有独立于卵巢的含孕囊包块,则可确诊,但要注意宫内外同时妊娠的可能。若发现附件区有独立于卵巢的包块,应高度怀疑输卵管妊娠,其诊断输卵管妊娠的敏感度87.0%~99.0%,特异度94.0%~99.9%^[7,27]。

血 β -hCG浓度每48h升高<35%或下降有助于诊断异位妊娠^[28-30];当血 β -hCG水平>3500 U/L,而宫腔内无孕囊时亦可辅助诊断异位妊娠^[3,7,27,31]。

血 β -hCG联合子宫内膜厚度对异位妊娠诊断具有一定价值,当血 β -hCG>1500 U/L,未见宫腔内孕囊且子宫内膜厚度<10cm者,诊断为异位妊娠的可能性大^[32]。

3.3 诊断性刮宫检查^[33] 诊断性刮宫可以辅助诊断,刮出的宫内组织物病理检查未见妊娠组织物,则可排除正常宫腔内妊娠。

3.4 中医分期与辨证分型要点^[34-35]

3.4.1 疾病分期 (1)未破损期:输卵管妊娠未发生破裂或流产。(2)已破损期:输卵管妊娠已发生破裂或流产。

3.4.2 辨证分型要点

3.4.2.1 未破损期 辨证分为两个证型。(1)胎元阻络证:不规则阴道流血或下腹隐痛,血 β -hCG阳性,妇科检查或可触及一侧附件区局限性包块。舌质暗,苔薄白,脉弦滑。(2)胎瘀阻滞证:胎元已亡,腹痛减轻或消失,可有小腹坠胀不适,血 β -hCG曾经阳性现转为阴性。舌质暗,苔薄白,脉弦涩。

3.4.2.2 已破损期 辨证分为3个证型。(1)气血亏脱证:多有停经或不规则阴道流血,突发下腹剧痛,肛门坠胀,面色苍白,冷汗淋漓,四肢厥冷,烦躁不安,甚或昏厥,血 β -hCG阳性,妇科检查或可触及一侧附件区包块。舌质淡,苔白,脉细微。(2)正虚血瘀证:下腹隐痛,或有不规则阴道流血,神疲乏力,肛门坠胀,妇科检查或可触及一侧附件区包块,血 β -hCG阳性。舌质暗,苔薄白,脉细弦。(3)瘀结成癥证:腹痛减轻或消失,小腹坠胀不适,妇科检查或可触及一侧附件区包块,血 β -hCG曾经阳性现转为阴性。舌质暗,苔薄白,脉弦涩。

4 推荐意见及推荐依据

本指南共包含20条推荐意见,主要包括药物治疗输卵管妊娠临床指征评估、西药治疗输卵管妊娠、中医药治疗输卵管妊娠、药物治疗输卵管妊娠的监测与评估4个方面。

4.1 推荐意见 推荐意见20条汇总见表2。

4.2 推荐依据

临床问题1:对输卵管妊娠患者,在选择治疗方案时要进行哪些临床指征评估?

推荐意见:推荐常规进行血 β -hCG检测、子宫附件彩超、血压、心率、呼吸检测等评估病情,配合血常规、肝肾功能、血型检查并结合患者意愿选择后续治疗方案(1C)。

表2 推荐意见汇总

一、药物治疗输卵管妊娠临床指征评估(3项)

1. 推荐常规进行血 β -hCG检测、子宫附件彩超、血压、心率、呼吸检测等评估病情,配合血常规、肝肾功能、血型检查并结合患者意愿选择后续治疗方案(1C)
2. 未破损期-胎元阻络证患者输卵管妊娠病情影响因子评分(简称评分,见表3) ≤ 8 分且血 β -hCG < 1000 U/L,输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm;未破损期-胎瘀阻滞证患者;已破损期-正虚血瘀证患者评分 ≤ 9 分且血 β -hCG < 1000 U/L或已破损期-瘀结成癥证患者评分 ≤ 10 分可采用单纯中医药治疗(2C)
3. 未破损期-胎元阻络证患者,评分 ≤ 8 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L, < 8000 U/L且输卵管妊娠包块直径 > 3 cm $\sim \leq 5$ cm或未破损期-胎元阻络证患者,评分为9~10分或已破损期-正虚血瘀证患者,评分 ≤ 9 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L且 < 8000 U/L时可采用中西医结合药物治疗(2C)

二、西药治疗输卵管妊娠(1项)

4. 对于符合药物治疗适应证的输卵管妊娠患者,可选择甲氨蝶呤(MTX)单剂量、双剂量和多剂量方案进行治疗,具体选择何种治疗方案,需以血 β -hCG的水平作为参考并患者知情同意(1B)

三、中医药治疗输卵管妊娠(10项)

5. 输卵管妊娠辨证分期分为“未破损期”和“已破损期”(1C)
6. “未破损期”辨证施治为
 - (1)胎元阻络证:治法:化瘀消癥,杀胚止痛;主方:宫外孕Ⅰ号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、三七等
 - (2)胎瘀阻滞证:治法:消癥化瘀,活血散结;主方:宫外孕Ⅱ号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加三七、水蛭、九香虫等(1C)
7. “已破损期”辨证施治为
 - (1)气血亏脱证(术后用):治法:益气补血;主方:四物汤(熟地、白芍、当归、川芎)加黄芪、党参等
 - (2)正虚血瘀证:治法:扶正化瘀,消癥杀胚;主方:宫外孕Ⅰ号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、党参、黄芪、鸡血藤等
 - (3)瘀结成癥证:治法:消癥化瘀,活血散结;主方:宫外孕Ⅱ号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加乳香、没药、九香虫、水蛭、三七等(1C)
8. 使用西药治疗的输卵管妊娠患者,建议与中药联用,如联用宫外孕Ⅰ号或宫外孕Ⅱ号方(1B)
9. 对辨证为未破损期-胎元阻络证、血 β -hCG ≤ 2000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 4 cm或已破损期-正虚血瘀证、评分 ≤ 9 分的患者,可以选择宫外孕Ⅰ号方与西药联合治疗(2C)
10. 对辨证为未破损期-胎元阻络证、评分 ≤ 8 分、血 β -hCG < 1000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm的患者或辨证为已破损期-正虚血瘀证、评分 ≤ 9 分或辨证为未破损期-胎瘀阻滞证的患者可联合使用散结镇痛胶囊(2C)
11. 输卵管妊娠药物治疗的患者,可配合使用中药外敷治疗(2C)
12. 输卵管妊娠治疗后发现盆腔遗留包块者,可使用中药外敷辅助治疗(2C)
13. 血 β -hCG已转为阴性,盆腔遗留输卵管妊娠包块的患者,可选择使用中药保留灌肠治疗(2C)
14. 满足中药保留灌肠适应证的输卵管妊娠患者,建议使用化瘀散结灌肠液(当归、赤芍、地黄、川芎等)辅助治疗(2D)

四、药物治疗输卵管妊娠过程的监测与评估(6项)

15. 输卵管妊娠MTX治疗后第4、7天监测血 β -hCG水平,若血 β -hCG下降幅度 $< 15\%$,可考虑再次给药(1C)
16. 在输卵管妊娠治疗过程中,应持续监测血 β -hCG直至转为阴性;此外需同时监测不良反应、临床症状及体征,通过症状、体征、超声监测腹腔内出血量、血红蛋白量等评估输卵管妊娠破裂与否及腹腔内出血情况(1D)
17. 治疗第1天和第4天的血 β -hCG比值可作为参考,若D4/D1 > 1.7 或下降幅度 $< 6\%$,可考虑使用第2疗程MTX;第4~7天孕酮值具有一定的参考价值(2C)
18. 如果治疗后第4、7天血 β -hCG降幅 $\geq 15\%$,需每周测量直至转为阴性;如果降幅 $< 15\%$,应给予第2疗程MTX治疗并重复监测血 β -hCG(1C)
19. 使用MTX治疗4次后,血 β -hCG水平不降或升高时,考虑为MTX治疗无效,可选择手术治疗(1D)
20. 建议使用血 β -hCG值下降率结合症状体征作为近期疗效评估指标(1C)

近年来,国内外发表的多部指南或共识^[3,36-38]均以血 β -hCG水平、胎心搏动、孕囊和附件包块大小、血压、呼吸、腹腔出血征象、血常规和肝肾功能、血型检查及其他全身性疾病作为评估疾病情况和用药方案的指标。且多部指南^[2,38-39]指出患者应尽可能了解异位妊娠各种治疗方案的优缺点,并充分参与选择最适当的治疗方法。

临床问题2:对输卵管妊娠患者,选择单纯中医药治疗的临床指征是什么?

推荐意见:未破损期-胎元阻络证患者输卵管妊娠病情影响因子评分 ≤ 8 分且血 β -hCG < 1000 U/L,输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm;未破损期-胎瘀阻滞证患者;已破损期-正虚血瘀证患者评分 ≤ 9 分且血 β -hCG < 1000 U/L或已破损期-瘀结成癥证患者评分 ≤ 10 分可采用单纯中医药治疗(2C)。

2篇队列研究^[5-6]探索不同分期与证型患者结合输卵管妊娠病情影响因子评分(见表3)进行中医药治疗的效果,

其中18例胎元阻络证患者,评分 ≤ 8 分、血 β -hCG < 1000 U/L时,治疗有效率为88.9%;6例胎瘀阻滞证患者(不论评分),治疗有效率为100%;11例正虚血瘀证患者,评分 ≤ 9 分、血 β -hCG < 1000 U/L,治疗有效率为90.90%;4例瘀结成癥证患者,评分 ≤ 10 分,治疗有效率为100%。国家中医药管理局诊疗方案^[34]指出适用于单纯中医药治疗的输卵管妊娠患者为:(1)评分 ≤ 8 分,血 β -hCG < 1000 U/L且输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm的未破损期-胎元阻络证患者。(2)未破损期-胎瘀阻滞证患者。(3)已破损期-正虚血瘀证,评分 ≤ 9 分,血 β -hCG < 1000 U/L者。(4)已破损期-瘀结成癥证,评分 ≤ 10 分者。因此,在接诊输卵管妊娠患者时,先进行中医分期和辨证分型判断,结合评分,可对上述患者进行单纯中医药治疗(见表4)。

临床问题3:对输卵管妊娠患者,选择中西医结合药物治疗的临床指征是什么?

推荐意见:未破损期-胎元阻络证患者,评分 ≤ 8 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L, < 8000 U/L且输卵管妊娠包块直径 $> 3 \sim \leq 5$ cm或未破损期-胎元阻络证患者,评分为9~10分或已破损期-正虚血瘀证患者,评分 ≤ 9 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L且 < 8000 U/L时可采用中西医结合药物治疗(2C)。

2篇队列研究^[5-6]中,20例胎元阻络证患者,评分为9~10分时,使用中西医结合药物治疗的有效率为90.0%;6例正虚血瘀证患者,评分 ≤ 9 分、血 β -hCG ≥ 1000 U/L时,中西医结合药物治疗的有效率为100.0%。国家中医药管理局诊疗方案^[34-35]指出适用于中西医结合药物治疗的输卵管妊娠患者为:(1)未破损期-胎元阻络证患者,评分 ≤ 8 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L且输卵管妊娠包块直径在3~5 cm的范围

内。(2)未破损期-胎元阻络证,评分9~10分。(3)已破损期-正虚血瘀证患者,评分 ≤ 9 分,血 β -hCG ≥ 1000 U/L。对以下几种患者,提出先选择手术治疗,术后中西药结合药物治疗:(1)未破损期-胎元阻络证患者,评分 ≤ 8 分,见原始心管搏动时或血 β -hCG ≥ 8000 U/L时。(2)未破损期-胎元阻络证,评分9~10分,见原始心管搏动时。(3)未破损期-胎元阻络证,评分 ≥ 11 分时。(4)已破损期-气血亏脱证。(5)已破损期-正虚血瘀证,见原始心管搏动时或血 β -hCG ≥ 8000 U/L时。(6)已破损期-瘀结成癥证,评分 ≥ 11 分时。因此,在接诊输卵管妊娠患者时,先进行中医分期和辨证分型判断,结合评分,可对上述患者采用中西医结合药物治疗(见表5)。

表3 输卵管妊娠的病情影响因子评分模型^[4]

项目	1分	2分	3分
妊娠周数	≤ 6 周	> 6 周~8周	> 8 周
腹痛	无	隐痛	剧痛
血 β -hCG	< 1000 U/L	$1000 \sim 3000$ U/L	> 3000 U/L
(超声)盆腔内出血量直径	< 3 cm	$3 \sim 6$ cm	> 6 cm
(超声)输卵管妊娠包块直径	< 3 cm	$3 \sim 5$ cm	> 5 cm

总评分:_____

注:计分方法:每条目按照患者实际情况进行评分,将每条目评分相加得总评分,即为输卵管妊娠病情影响因子评分(简称评分)

表4 采用单纯中医药治疗的临床指征总结

分期	辨证分型	指征
未破损期	胎元阻络证	评分 ≤ 8 分且血 β -hCG < 1000 U/L,输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm
	胎瘀阻滞证	-
已破损期	正虚血瘀证	评分 ≤ 9 分且血 β -hCG < 1000 U/L
	瘀结成癥证	评分 ≤ 10 分

表5 采用中西医结合药物治疗的临床指征总结

分期	辨证分型	指征
未破损期	胎元阻络证	评分 ≤ 8 分且血 β -hCG在 $\geq 1000 \sim < 8000$ U/L范围内,输卵管妊娠包块直径 $> 3 \sim \leq 5$ cm
	胎元阻络证	评分9~10分
已破损期	正虚血瘀证	评分 ≤ 9 分,血 β -hCG在 $\geq 1000 \sim < 8000$ U/L的范围内

临床问题4:MTX治疗输卵管妊娠的具体用药方案有哪些?其有效性和安全性如何?

推荐意见:对于符合药物治疗适应证的输卵管妊娠患者,可选择MTX单剂量、双剂量和多剂量方案进行治疗,具体选择何种治疗方案,需以血 β -hCG的水平作为参考并患者知情同意(1B)。

在血 β -hCG < 15000 U/L、输卵管妊娠包块直径 < 4 cm、

血流动力学稳定的患者中,MTX单剂量与双剂量相比,治疗成功率和发生不良反应的风险降低,但破裂转手术治疗风险增加,治疗后随访时间更长;对于血 β -hCG $> 3000 \sim 5500$ U/L和输卵管妊娠包块 $> 2 \sim 3.5$ cm的人群,MTX单剂量方案治疗成功率同样更低^[39-40]。MTX单剂量与多剂量相比,治疗失败和破裂转手术的风险增加,但不良反应发生率降低,在血 β -hCG > 8000 U/L和输卵管妊娠包块 $> 2 \sim$

3.5cm的人群中获得同样结果^[39-41]。2018年美国妇产科医师学会(ACOG)指南和2013年美国生殖医学学会(ASRM)共识^[3,26]指出单剂量方案更适用于初始血 β -hCG值低或血 β -hCG水平稳定的患者,双剂量方案应被视为单剂量方案的

替代方案,特别是在初始血 β -hCG水平高的患者中;当血 β -hCG水平 ≥ 5000 U/L时,多剂量MTX可能更合适。MTX用药方案见表6。

表6 MTX用药方案

单剂量方案 ^[42]	双剂量方案 ^[43]	多剂量方案 ^[44]
(1)第1天肌肉注射MTX 50mg/m ²	(1)第1天肌肉注射MTX 50mg/m ²	(1)第1、3、5、7天肌肉注射MTX 1mg/kg,第2、4、6、8天注射四氢叶酸0.1mg/kg
(2)治疗后第4、7天检测血 β -hCG水平	(2)第4天肌肉注射第2剂MTX 50mg/m ²	在MTX注射日检查血 β -hCG,并持续至血 β -hCG较前1次测量下降 $\geq 15\%$
若降幅 $\geq 15\%$,每周监测血 β -hCG水平,直至转为阴性	(3)第1剂治疗后第4、7天检测血 β -hCG	若降幅 $\geq 15\%$,停用MTX,每周监测血 β -hCG直至转为阴性
若降幅 $< 15\%$,再次肌肉注射MTX 50mg/m ² ,重复监测血 β -hCG	若降幅 $\geq 15\%$,每周监测血 β -hCG水平,直至转为阴性	若降幅 $\geq 15\%$,每周监测血 β -hCG直至转为阴性
若2个疗程MTX后血 β -hCG未降低,考虑手术治疗	若降幅 $< 15\%$,第7天肌肉注射MTX 50mg/m ² ,第11天监测血 β -hCG	若1个疗程MTX后血 β -hCG没有下降,考虑手术治疗
(3)若血 β -hCG水平在随访期间不降或升高,考虑再次使用MTX治疗持续性异位妊娠	若血 β -hCG在第7天至第11天降幅 $\geq 15\%$,每周监测直至转为阴性	(2)若血 β -hCG水平在随访期间不降或升高,考虑再次使用MTX治疗持续性异位妊娠
	若血 β -hCG在第7天至第11天降幅 $< 15\%$,第11天肌肉注射MTX 50mg/m ² ,第13天检查血 β -hCG	
	若2个疗程MTX后血 β -hCG没有下降,考虑手术治疗	
	(4)若血 β -hCG在随访期间不降或升高,考虑再次使用MTX治疗持续性异位妊娠	

临床问题5: 输卵管妊娠的中医分期与辨证分型有哪些? 各证型分别选用什么治法和代表方?

推荐意见: 输卵管妊娠辨证分期分为“未破损期”和“已破损期”(1C)。“未破损期”辨证施治为:(1)胎元阻络证:治法:化瘀消癥,杀胚止痛;主方:宫外孕I号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、三七等。(2)胎瘀阻滞证:治法:消癥化瘀,活血散结;主方:宫外孕II号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加乳香、没药、九香虫、水蛭、三七等(1C)。

“已破损期”辨证施治为:(1)气血亏脱证(术后用):治法:益气补血;主方:四物汤(熟地、白芍、当归、川芎)加黄芪、党参等。(2)正虚血瘀证:治法:扶正化瘀,消癥杀胚;主

方:宫外孕I号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、党参、黄芪、鸡血藤等。(3)瘀结成癥证:治法:消癥化瘀,活血散结;主方:宫外孕II号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加乳香、没药、九香虫、水蛭、三七等(1C)。

2017年国家中医药管理局制定的《24个专业92个病种中医诊疗方案》^[34]、《24个专业92个病种中医临床路径》^[35]、2012年中华中医药学会制定的《中医妇科常见病诊疗指南》^[10]和2016年全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中医妇科学》^[33]制定了输卵管妊娠的中医分期,辨证分型及治法代表方(见表7)。

表7 输卵管妊娠中医分期分型辨证施治

分期	辨证分型	治法	代表方
未破损期	胎元阻络证	化瘀消癥,杀胚止痛	宫外孕I号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、三七等
	胎瘀阻滞证	消癥化瘀,活血散结	宫外孕II号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加三七、水蛭、九香虫等
已破损期	气血亏脱证(术后用)	益气补血	四物汤(熟地、白芍、当归、川芎)加黄芪、党参等
	正虚血瘀证	扶正化瘀,消癥杀胚	宫外孕I号方(丹参、赤芍、桃仁)加天花粉、紫草、蜈蚣、党参、黄芪、鸡血藤等
	瘀结成癥证	消癥化瘀,活血散结	宫外孕II号方(丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术)加乳香、没药、九香虫、水蛭、三七等

临床问题6: 中西医结合药物治疗输卵管妊娠的安全性和有效性如何?

推荐意见: 使用西药治疗的输卵管妊娠患者,建议与中药联用,如联用宫外孕I号或宫外孕II号方(1B)。对辨

证为未破损期-胎元阻络证、血 β -hCG ≤ 2000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 4 cm或已破损期-正虚血瘀证、评分 ≤ 9 分的患者,可以选择宫外孕I号方与西药联合治疗(2C)。

在输卵管妊娠药物治疗患者中,中西药联合组的有效

性更高^[45]或与西药组^[46-47]相当;与单纯西药或中药相比,中西药联合组血 β -hCG 转阴时间、住院天数、输卵管妊娠包块消失时间更短,输卵管通畅率更高^[45-48],发生口腔溃疡、胃肠不适的可能性降低^[45]。

在已破损期-正虚血瘀证,评分 ≤ 9 分及未破损期-胎元阻络证、血 β -hCG ≤ 2000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 4 cm 的患者中,与单纯西药组相比,中西药联合组有效率升高,血 β -hCG 下降 50% 和下降 90%、输卵管妊娠包块直径缩小 50%、盆腔积液减少 50%、下腹痛消失时间和实际用药时间均更短^[49-50]。

临床问题 7: 散结镇痛胶囊(龙血竭、三七、浙贝母、薏苡仁)用于治疗输卵管妊娠患者的有效性和安全性如何?

推荐意见: 对辨证为未破损期-胎元阻络证、评分 ≤ 8 分、血 β -hCG < 1000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm 的患者或辨证为已破损期-正虚血瘀证,评分 ≤ 9 分或辨证为未破损期-胎瘀阻滞证的患者可联合使用散结镇痛胶囊(2C)。

在已破损期-正虚血瘀证,评分 ≤ 9 分及未破损期-胎元阻络证、血 β -hCG ≤ 2000 U/L、输卵管妊娠包块直径 ≤ 4 cm 的患者中,与单纯西药组相比,中西药联合组有效率增加,血 β -hCG 下降 50% 和 90%、输卵管妊娠包块直径缩小 50%、盆腔积液减少 50%、下腹痛消失时间和实际用药时间均更短^[48-49]。2012 年国家中医药管理局制订的《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》^[50],在输卵管妊娠未破损期中医诊疗方案中指出:未破损期-胎元阻络证,血 β -hCG < 1000 U/L,输卵管妊娠包块直径 ≤ 3 cm 且评分 ≤ 8 分,治疗方案中包括使用散结镇痛胶囊。2017 年国家中医药管理局诊疗方案^[34-35]提出输卵管妊娠未破损期-胎瘀阻滞证患者的治法为消癥化瘀、活血散结,治疗上可选用具有同类功效的中药。

临床问题 8: 中药外敷用于输卵管妊娠治疗的有效性和安全性如何?

推荐意见: 输卵管妊娠药物治疗的患者,可配合使用中药外敷治疗(2C)。输卵管妊娠治疗后发现盆腔遗留包块者,可使用中药外敷辅助治疗(2C)。

在已破损期-正虚血瘀证,评分 ≤ 9 分、或血 β -hCG $< 2000 \sim 5000$ U/L,输卵管妊娠包块直径 $\leq 4 \sim 6$ cm 未破裂患者中,与单纯西药组相比,中药外敷+中西药联合组治疗成功率和输卵管通畅率更高,血 β -hCG 下降 50% 和 90%、输卵管妊娠包块直径缩小 50% 和完全吸收、盆腔积液减少 50%、下腹痛消失和实际用药的时间更短^[48-49,51-52],不良反应的发生率更低^[51]。

在输卵管妊娠药物治疗后超声检查提示遗留输卵管妊娠包块和盆腔积液、伴盆腔炎症体征者中,与阿奇霉素相比,加减蓬莪术丸+中药热敷痊愈率和包块消退率更高^[53]。另外,外敷药物可选用双柏散加减:侧柏叶、黄柏、大黄、薄荷、泽兰等^[49-50,53]。外敷下腹患处,每日 1~2 次,5

~10 天为 1 疗程^[49-50,52-54]。

临床问题 9: 中药保留灌肠法用于输卵管妊娠的临床指征是什么? 其有效性与安全性如何?

推荐意见: 血 β -hCG 已转为阴性,盆腔遗留输卵管妊娠包块的患者,可选择使用中药保留灌肠治疗(2C)。满足中药保留灌肠适应证的输卵管妊娠患者,建议使用化瘀散结灌肠液(当归、赤芍、地黄、川芎等)辅助治疗(2D)。

在血 β -hCG < 2000 U/L、输卵管妊娠包块直径 < 4 cm、病情稳定、无药物治疗禁忌证的 20~40 岁异位妊娠患者中,西药+活血清热方灌肠比单纯西药组疗效更好,阴道流血停止、腹痛消失、输卵管妊娠包块消失、血 β -hCG 转阴时间更短,输卵管通畅率、正常妊娠率升高,而再次异位妊娠率降低^[54];与单纯中药组相比,中药+灌肠组输卵管通畅性升高,输卵管妊娠包块吸收、子宫直肠陷凹积液吸收时间缩短^[55]。与单纯西药组相比,中西药联合+灌肠组疗效升高,血 β -hCG 转阴、输卵管妊娠包块吸收、子宫直肠陷凹积液完全吸收、月经恢复正常时间和总疗程时间缩短,患侧输卵管复通率升高,不良反应减少^[56]。

在月经周期规律,停经 35~60 天,无明显内出血,输卵管妊娠包块直径 ≤ 4 cm,血 β -hCG < 2000 U/L,无药物治疗禁忌证的未破裂输卵管妊娠患者中,低频脉冲电+灌肠比低频脉冲电及期待疗法有效率更高,治疗 2 周后包块更小,输卵管通畅率更高^[57]。

临床问题 10: 在药物治疗输卵管妊娠过程中,需要监测哪些临床指征?

推荐意见: 输卵管妊娠 MTX 治疗后第 4、7 天监测血 β -hCG 水平,若血 β -hCG 下降幅度 $< 15\%$,可考虑再次给药(1C)。在输卵管妊娠治疗过程中,应持续监测血 β -hCG 直至转为阴性;此外需同时监测不良反应、临床症状及体征,通过症状、体征、超声监测腹腔内出血量,实验室检查血红蛋白量等评估输卵管妊娠破裂与否及腹腔内出血情况(1D)。

队列研究^[42]显示,对输卵管妊娠包块直径 ≤ 3.5 cm 的患者应用 MTX 单剂量方案治疗,在用药后第 4、7 天监测血 β -hCG 水平,对血 β -hCG 降幅 $< 15\%$ 者给予第 2 剂 MTX 治疗,无患者需要使用第 3 剂 MTX。2018 年 ACOG、2006 年 ASRM^[3,24]指南指出:给予 MTX 治疗后,应连续监测血 β -hCG 水平,直到转阴,给药后第 4 到第 7 天,血 β -hCG 水平未能降低至少 15%,很可能治疗失败。

多部指南或共识^[3,7,24,58]均指出:在 MTX 治疗后需连续监测血 β -hCG 水平直至转阴。同时需关注药物不良反应,如胃肠道问题、阴道点滴流血情况。如果没有明显的输卵管破裂和腹腔积血的迹象和症状,可以通过超声监测腹腔内出血情况,检测血红蛋白量等来评估。密切关注药物治疗或期待治疗患者持续性异位妊娠和滋养细胞疾病。

临床问题 11: 如何根据临床指征的监测结果,调整输卵管妊娠的治疗方案?

推荐意见: 治疗第 1 天和第 4 天的血 β -hCG 比值可作

为参考,若 $D4/D1 > 1.7$ 或下降幅度 $< 6\%$,可考虑使用第2疗程 MTX;第4~7天孕酮值具有一定的参考价值(2C)。如果治疗后第4、7天血 β -hCG 降幅 $\geq 15\%$,需每周测量直至转为阴性;如果降幅 $< 15\%$,应给予第2疗程 MTX 治疗并重复监测血 β -hCG(1C)。使用 MTX 治疗4次后,血 β -hCG 水平不降或升高时,考虑为 MTX 治疗无效,可选择手术治疗(1D)。

在病情稳定的输卵管妊娠患者中,第4~7天孕酮和第1~4天血 β -hCG 下降率与治疗结果最密切,其次为第7~11天、第1~7天孕酮下降率和第1~7天、第4~7天血 β -hCG 下降率^[59]。在单剂量 MTX 治疗的患者中,用药后第1天和第4天血 β -hCG 比值可预测成功率, $D4/D1$ 血 β -hCG > 1 有 32.2% 概率可能治疗成功, $D4/D1$ 血 β -hCG > 1.7 的患者都需要第2次 MTX 疗程,此类患者无需等到第7天复测血 β -hCG,应在第4天重复使用 MTX; $D4/D1$ 孕酮比值对治疗成功的预测价值不高^[60];第0~4天血 β -hCG 下降 6% 是治疗成功的最佳预测指标^[61]。

在输卵管妊娠包块直径 ≤ 3.5 cm 和明确诊断的患者中,应用 MTX 单剂量及双剂量方案治疗,随访策略为用药后第4、7天复查血 β -hCG 水平,若下降幅度 $\geq 15\%$,则每周监测血 β -hCG 直至转为阴性;若下降幅度 $< 15\%$,则予 MTX 第2疗程,并在用药后第11天重复监测血 β -hCG;若相较第7天降幅 $\geq 15\%$,则每周监测直至转为阴性;若降幅 $< 15\%$,则予 MTX 第3疗程,并在第1次用药后第14天复测^[3,7,26,42-43]。

病例对照研究^[62]显示,MTX 治疗后血 β -hCG 升高可用于预测输卵管妊娠破裂。已有指南或共识^[3,7,26]指出如果使用 MTX 4次剂量治疗后血 β -hCG 并未降低,应考虑手术治疗,如果在随访期间血 β -hCG 水平稳定或升高,需考虑继续使用 MTX 治疗持续性异位妊娠。输卵管妊娠治疗监测流程图见图1。

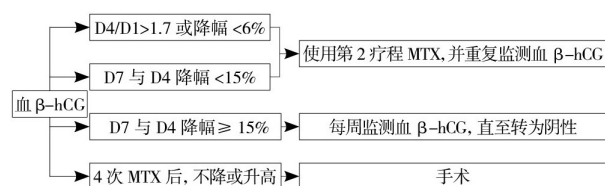


图1 输卵管妊娠监测流程决策图

临床问题12:对药物治疗输卵管妊娠,如何进行疗效评估?

推荐意见:建议使用血 β -hCG 值下降率结合症状体征作为近期疗效评估指标(1C)。

观察性研究^[63]显示,38.24% 治疗有效的患者在治疗0~4天后血 β -hCG 值水平降低 $> 15\%$;64.71% 的治疗有效的患者在治疗后4~7天,血 β -hCG 值下降 $> 15\%$ 。2018 ACOG 指南^[3]指出:MTX 给药后第4~7天,血 β -hCG 水平未能降低至少 15%,被视为治疗失败^[3]。《妇产科学》^[20]中阐

明:若用药后14天血 β -hCG 下降并连续3次阴性,腹痛缓解或消失,阴道流血减少或停止者为显效;若病情未改善,甚至出现急性腹痛或输卵管破裂症状,则应立即进行手术治疗。

5 输卵管妊娠手术治疗

手术治疗适用于生命体征不平稳、输卵管妊娠包块破裂、输卵管妊娠包块可见心管搏动、有药物治疗绝对禁忌证、药物治疗失败、合并其他手术指征或自愿手术的患者。手术方式主要采用患侧输卵管切除术或患侧输卵管切开取胚术^[20,34-35]。

6 总结

本指南严格按照循证指南的制订方法和规范,通过广泛调研我国中医及中西医结合临床医生诊治输卵管妊娠疾病过程中存在的问题,系统检索和评价国内外相关证据,最终形成了20条推荐意见,并进行了详细阐述,对于临床中西医结合诊疗输卵管妊娠疾病具有切实的指导意义。由于部分临床证据本身不充分或缺乏,部分推荐意见的推荐级别较弱,建议医师在临床诊疗时结合患者实际情况及价值观等做出恰当选择。同时,某些研究存在质量欠佳、样本量较小的问题,建议未来可在输卵管妊娠中药口服、中药外敷及中药灌肠治疗等方面开展更多高质量、大样本的随机对照试验及相关系统评价。

声明:本指南制订由中国中西医结合学会妇产科专业委员会发起,广州中医药大学第一附属医院、国家区域(华南区)中医诊疗中心邓高丕教授团队负责组织执行,兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心提供方法学支持,基于循证指南制订方法和最新的研究证据,纳入多学科专家进行讨论和共识。由于部分证据缺乏及质量等级低等问题,本版指南还存在不足和缺陷。欢迎指南使用者通过临床实践提出宝贵建议和意见,我们将在下一版继续完善。此外,我们也郑重声明,本指南所涉及的观点不得用作商业推广和宣传。

首席专家:邓高丕(广州中医药大学第一附属医院);俞超芹(海军军医大学长海医院);李力(陆军军医大学大坪医院);陈耀龙(兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心)

指导委员会:刘敏如(国医大师,成都中医药大学);欧阳惠卿(全国名中医,广州中医药大学第一附属医院);杜惠兰(河北中医学院);赵瑞华(岐黄学者,中国中医科学院广安门医院);王小云(岐黄学者,广东省中医院);杨克虎(兰州大学循证医学中心)

共识专家组(按汉语拼音姓氏首字母排序):戴海青(海南省中医院);邓高丕(广州中医药大学第一附属医院);冯晓玲(黑龙江中医药大学第一附属医院);傅萍(杭州市

中医院);郜洁(广州中医药大学第一附属医院);郭建新(陆军军医大学大坪医院);柯妍(深圳市中西医结合医院);李力(陆军军医大学大坪医院);李伟莉(安徽中医药大学附属医院);梁瑞宁(江西中医药大学第二附属医院);梁雪芳(广东省中医院);林寒梅(广西中医药大学第一附属医院);刘宏奇(山西中医药大学附属医院);史云(北京中医药大学东直门医院);王东梅(山东中医药大学附属医院);魏绍斌(成都中医药大学附属医院);武权生(甘肃中医药大学附属医院);夏天(天津中医药大学第一附属医院);俞超芹(海军军医大学长海医院);袁烁(广州中医药大学第一附属医院);张帆(贵州中医药大学第二附属医院);张明敏(华中科技大学同济医学院附属同济医院);张婷婷(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)。

证据评价组(按汉语拼音姓氏首字母排序):郜洁(广州中医药大学第一附属医院);李金燕(广州中医药大学第一附属医院);马艳芳(兰州大学循证医学中心);潘迪(广州中医药大学第一附属医院);王健健(兰州大学公共卫生学院);杨楠(兰州大学基础医学院);张莹轩(广州中医药大学第一附属医院);钟艳兰(广州中医药大学第一附属医院);张静怡(兰州大学公共卫生学院)

外审组(按汉语拼音姓氏首字母排序):金哲(北京中医药大学东方医院);罗颂平(岐黄学者,广州中医药大学第一附属医院);宁艳(深圳市妇幼保健院);谈勇(江苏省中医院)

执笔者:邓高丕;郜洁;张莹轩;李金燕

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] 沈铿,马丁.妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:123.
- [2] Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, et al. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod, 2007, 22(11): 2824-2828.
- [3] ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(3): 91-103.
- [4] 邓高丕,何虹,何燕萍.病情影响因子对输卵管妊娠患者分期辨证论治的影响[J]. 中医杂志, 2004, 45(6): 447-449.
- [5] 邓高丕,何虹,何燕萍,等.输卵管妊娠的分期辨证论治规律探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3): 9-11.
- [6] 邓高丕,宋阳,何燕萍.输卵管妊娠辨病分期辨证分型治疗方案的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1576-1578.
- [7] 中国优生科学协会肿瘤生殖分会. 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.
- [8] 金力,陈蔚琳,周应芳.剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)[J]. 全科医学临床与教育, 2017, 15(1): 5-9.
- [9] 中华医学会. 临床诊疗指南. 妇产科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 44-47.
- [10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南: ZYYXH/1221-2012[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 49-52.
- [11] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[R]. World Health Organization, 2011.
- [12] 中华中医药学会. 中医临床诊疗指南编制通则: ZYYXH/T 473-2015[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [13] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等.制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253.
- [14] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.
- [15] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008.
- [16] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [17] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. [2020-12-29].
- [18] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.
- [19] 陈耀龙,姚亮, Susan Norris, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [20] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 74-81.
- [21] Stovall TG, Ling FW, Carson SA, et al. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy[J]. Fertil Steril, 1990, 54(3): 537-538.
- [22] Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, et al. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting[J]. Obstet Gynecol, 1994, 84(6): 1010-1015.
- [23] Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies[J]. Obstet Gynecol, 2001, 97(3): 464-470.
- [24] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): S206-S212.
- [25] ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 94: medical management of ectopic pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6): 1479-1485.
- [26] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2013, 100(3): 638-644.
- [27] George C, Emeka O, Asma K, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery[J]. Hum Reprod, 2005, 20(5): 1404-1409.
- [28] Kadar N, Caldwell BV, Romero RA. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications[J]. Obstet Gynecol, 1981, 58(2): 162-166.

- [29] Seeber BE, Sammel MD, Guo W, et al. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(2): 454-459.
- [30] Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 101-106.
- [31] Connolly AM, Ryan DH, Stuebe AM, et al. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(1): 65-70.
- [32] 周贇, 李丽蟾, 陆琦, 等. 血清 β -HCG阴道超声阈值联合子宫内膜厚度诊断异位妊娠的价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(8): 577-579.
- [33] 谈勇. 中医妇科学 [M]. 10版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 148-153.
- [34] 国家中医药管理局. 24个专业92个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 428-431.
- [35] 国家中医药管理局. 24个专业92个病种中医临床路径 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 474-478.
- [36] Webster K, Eadon H, Fishburn S, et al. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2019, 367: l6283.
- [37] Queensland Clinical Guideline. Early pregnancy loss [EB/OL]. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/139947/g-epl.pdf, 2017-3. [2020-12-29].
- [38] Elson CJ, Salim R, Potdar N, et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy: green-top guideline No. 21 [J]. *BJOG*, 2016, 123(13): e15-e55.
- [39] Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, et al. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(2): 95-108.
- [40] Yang C, Cai J, Geng Y, et al. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(4): 383-391.
- [41] 朱亚飞, 何林生. 甲氨蝶呤治疗未破裂型输卵管妊娠临床疗效的Meta分析: 单次用药与多次用药 [J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(9): 690-692.
- [42] Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168(1993): 1759.
- [43] Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et al. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 250-256.
- [44] Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience [J]. *Fertil Steril*, 1986, 46(5): 811.
- [45] 姚君伊. 中西医结合药物治疗输卵管妊娠的Meta分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [46] Qu H, Wang D, Wu T, et al. Chinese herbal medicine in the treatment of ectopic pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 24(7): CD06224.
- [47] 裴海英, 张大微, 吴钦兰, 等. 甲氨蝶呤联合宫外孕Ⅱ号方与米非司酮治疗异位妊娠的随机对照试验 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(2): 168-172.
- [48] 宋阳, 邓高丕, 袁烁. 中西医结合药物治疗未破损期输卵管妊娠150例临床观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(7): 177-179.
- [49] 袁烁, 宋阳, 卢如玲, 等. 中西医结合药物治疗输卵管妊娠正虚血瘀证 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(6): 149-153.
- [50] 国家中医药管理局. 24个专业105个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2011: 540-548.
- [51] 王秀桂, 陶燕. 中西医结合保守治疗稳定型输卵管妊娠36例临床观察 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2005, 22(3): 42-43.
- [52] 徐惠琴, 李娜. 中西药保守治疗输卵管异位妊娠52例 [J]. *陕西中医*, 2008, 29(3): 281-282.
- [53] 杨雅红, 马瑞芬, 张菊如. 蓬莪术丸配合中药热敷治疗异位妊娠包块疗效观察 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(8): 645-646.
- [54] 康燕. 活血清热方灌肠联合米非司酮片治疗异位妊娠的疗效观察 [J]. *河北中医*, 2018, 40(12): 1850-1854.
- [55] 姜芳燕. 妇科输卵管妊娠保守治疗结合中药灌肠的疗效分析 [J]. *中外医疗*, 2012, 31(36): 138.
- [56] 赵锐, 丛慧芳. 中药联合甲氨蝶呤保守治疗输卵管妊娠临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2011, 27(6): 385-386.
- [57] 李玉萍, 王飞, 薛彩星, 等. 化瘀散结灌肠液配合低频脉冲电对宫外孕包块及输卵管通畅性的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(6): 1230-1232.
- [58] Minakami H, Maeda T, Fujii T, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6): 1469-1499.
- [59] 汤素文. β -hCG、孕酮在监测输卵管妊娠保守治疗中的变化研究 [J]. *临床医学*, 2015, 35(10): 8-11.
- [60] Brunello J, Guerby P, Cartoux C, et al. Can early β hCG change and baseline progesterone level predict treatment outcome in patients receiving single dose methotrexate protocol for tubal ectopic pregnancy? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(3): 741-745.
- [61] Lo W, Linda WYF, Chun-Wai C, et al. Trends in serum human chorionic gonadotropin levels 0-4 days after methotrexate administration for predicting tubal ectopic pregnancy treatment success [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141(2): 245-249.
- [62] Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1374-1378.
- [63] 刘霞. 早期 β -hCG水平与甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠疗效的相关性 [J]. *现代临床医学*, 2018, 44(5): 332-333.

(2020-12-21收稿)