

## 甲氨蝶呤治疗异位妊娠致肝损伤的临床特点和影响因素分析

黄 亭, 刘 源, 姜英凤, 曹 政, 张 静, 石祥奎, 苗 忠\*

徐州市妇幼保健院 药事科, 江苏 徐州 221009

**摘要:** **目的** 分析甲氨蝶呤治疗异位妊娠致肝损伤的临床特点和影响因素, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 2018 年 1 月 1 日—2020 年 5 月 31 日使用甲氨蝶呤治疗的异位妊娠患者病历资料, 回顾性分析患者肝损伤的临床特点, 以及患者特征和药物因素对肝损伤的影响。**结果** 共纳入 320 例患者, 其中 49 例发生肝损伤, 发生率为 15.31%。临床分型均为肝细胞损伤型, RUCAM 量表评分均在 3 分以上, 38 例 (77.55%)  $\geq 6$  分。肝损伤多发生在停药后 3 d 内, 严重程度主要为 2 级和 3 级。28 例经保肝治疗后痊愈或好转, 12 例未经治疗自行痊愈或好转, 9 例未复查。分析显示, 患者年龄 ( $P=0.98$ )、体质指数 ( $P=0.19$ )、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 是否阳性 ( $P=0.13$ ) 和异位妊娠类型 ( $P=0.78$ ) 均与肝损伤无关。不同治疗方案 ( $P<0.01$ ) 和合并使用致肝功能异常药物 ( $P<0.05$ ) 与肝损伤有关, 预防性使用保肝药物未见对肝损伤有影响 ( $P=0.92$ )。**结论** 甲氨蝶呤引起的肝损伤发生较早, 具有可逆性。5 d 连续给药方案和合并使用致肝功能异常药物的患者更易引发肝损伤, 建议加强监测肝功能, 个体化选择治疗方案, 避免不合理的联合用药。

**关键词:** 甲氨蝶呤; 异位妊娠; 肝损伤; 临床特点; 影响因素; RUCAM 量表

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1970-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.040

## Clinical characteristics and effect factors of liver injury induced by methotrexate for ectopic pregnancy

HUANG Ting, LIU Yuan, JIANG Ying-feng, CAO Zheng, ZHANG Jing, SHI Xiang-kui, MIAO Zhong

Department of Pharmacy, Xuzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Xuzhou 221009, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics and effect factors of liver injury induced by methotrexate after treatment for ectopic pregnancy, and to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** The medical records of ectopic pregnancy patients treated with methotrexate from January 1, 2018 to May 31, 2020 were collected to retrospectively analyze the clinical characteristics of liver injury and the influence of patient characteristics and drug factors on liver injury. **Results** A total of 320 patients were enrolled, 49 of whom developed liver injury (15.31%), the clinical classification was hepatocyte injury type, RUCAM scale score were all above 3, and 38 cases (77.55%) were more than 6 points. Liver injury mostly occurred within 3 days after drug withdrawal, and the severity was grade 2 and 3. 28 cases were cured or improved after liver preservation treatment, 12 cases were cured or improved without treatment, and 9 cases were not reviewed. Analysis showed that age ( $P = 0.98$ ), body mass index ( $P = 0.19$ ), HBsAg positive ( $P = 0.13$ ), and ectopic pregnancy type ( $P = 0.78$ ) were not associated with liver injury. Different treatment regimens ( $P < 0.01$ ) and combined use of abnormal liver function drugs ( $P < 0.05$ ) were associated with liver injury, while preventive use of liver-protecting drugs had no effect on liver injury ( $P = 0.92$ ). **Conclusion** Methotrexate induced liver damage occurred earlier and was reversible. Patients with 5-day continuous administration regimen and combined use of drugs causing abnormal liver function are more likely to cause liver injury. It is suggested to strengthen monitoring of liver function and individual selection of treatment regimen to avoid unreasonable combination medication.

**Key words:** methotrexate; ectopic pregnancy; liver injury; clinical characteristics; effect factors; RUCAM scale

异位妊娠是指孕卵种植在子宫腔以外的妊娠, 包括输卵管妊娠、宫颈妊娠和子宫瘢痕妊娠等, 是

妇产科常见的急腹症, 也是导致早期妊娠妇女死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。治疗方式以期待治疗、药物治疗和

收稿日期: 2020-03-03

作者简介: 黄 亭, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: qhxnt@126.com

\*通信作者: 苗 忠, 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 2101612822@qq.com

手术治疗为主。甲氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂,通过竞争性抑制叶酸还原酶,干扰DNA和RNA合成,抑制滋养细胞增殖,破坏绒毛组织结构,使胚胎组织坏死、脱落和吸收<sup>[2]</sup>。目前,国内外指南均推荐其作为治疗异位妊娠的首选药物,成功率达70%~95%<sup>[3-4]</sup>。由于甲氨蝶呤作用于快速增殖的组织,常会引起口腔黏膜炎、胃肠道反应和血液学毒性等不良反应,肝损伤也是其中之一<sup>[5-6]</sup>。目前,有关甲氨蝶呤致肝损伤的研究多集中于大剂量或长期使用时,而治疗异位妊娠致肝损伤的系统性研究较少。因此,本研究收集2018年1月1日—2020年5月31日徐州市妇幼保健院妇科收治的使用甲氨蝶呤治疗的异位妊娠患者病历资料,回顾性分析甲氨蝶呤致肝损伤的临床特点和影响因素,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月1日—2020年5月31日徐州市妇幼保健院妇科收治的接受过甲氨蝶呤治疗的住院患者。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)第一诊断为输卵管妊娠、宫颈妊娠、子宫瘢痕妊娠,年龄 $\geq 18$ 岁;(2)使用标准治疗方案治疗:①单剂量im给药 $50\text{ mg/m}^2$ ;②多次im给药 $0.4\text{ mg/(kg d)}$ ,5d连续给药<sup>[3]</sup>;(3)用药前肝功能指标均在正常范围。

排除标准:(1)甲氨蝶呤局部用药;(2)使用多次给药方案者用药时间 $< 5\text{ d}$ ;(3)用药前肝功能指标已存在异常;(4)用药前及用药后肝功能指标缺失;(5)临床资料不完整。

### 1.3 资料收集

通过医院电子病案系统收集患者资料,包括(1)一般资料:年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、诊断、肝脏疾病史、基础疾病和饮酒史等;(2)药物使用情况:甲氨蝶呤开始用药时间、用药剂量及疗程、合并使用致肝功能异常药物和预防性使用保肝药物等;(3)肝损伤发生情况:丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)和碱性磷酸酶(ALP)等肝功能指标和首次出现异常的时间、保肝药物使用及预后情况等。

### 1.4 肝损伤的定义及严重程度分级

依据《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[7]</sup>,将肝损伤定义为:ALT或AST $\geq 3 \times$ 正常值上限(upper limit

of normal, ULN)或TBil $\geq 2 \times$ ULN。若肝功能指标高于正常值上限但达不到上述标准,则定义为肝功能指标异常。

依据《常见不良事件评价标准(CTCAEv5.0版)》<sup>[8]</sup>,对肝损伤严重程度进行分级。1级:ALT或AST $> (1 \sim 3) \times$ ULN或TBil $> (1 \sim 1.5) \times$ ULN或ALP $> (1 \sim 2.5) \times$ ULN。2级:ALT或AST $> (3 \sim 5) \times$ ULN或TBil $> (1.5 \sim 3) \times$ ULN或ALP $> (2.5 \sim 5) \times$ ULN。3级:ALT或AST $> (5 \sim 20) \times$ ULN或TBil $> (3 \sim 10) \times$ ULN或ALP $> (5 \sim 20) \times$ ULN。4级:ALT或AST $> 20 \times$ ULN或TBil $> 10 \times$ ULN或ALP $> 20 \times$ ULN。

### 1.5 临床分型及因果关系评估

基于受损靶细胞将肝损伤分为3种类型<sup>[7]</sup>:若ALT $\geq 3 \times$ ULN,且 $R[(\text{ALT}/\text{ALT ULN})/(\text{ALP}/\text{ALP ULN})] \geq 5$ ,为肝细胞损伤型;ALP $\geq 2 \times$ ULN,且 $R \leq 2$ ,为胆汁瘀积型;ALT $\geq 3 \times$ ULN,ALP $\geq 2 \times$ ULN,且 $2 < R < 5$ ,为混合型。

采用Roussel Uclaf关系评估方法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)量表<sup>[7]</sup>对甲氨蝶呤与肝损伤的因果相关性进行评估,根据评分结果判定因果关系,评分 $\geq 9$ 分,极可能;6~8分,很可能;3~5分,可能;1~2分,不太可能;评分 $\leq 0$ 分,可排除。

### 1.6 影响因素分析

分析患者特征和药物因素对甲氨蝶呤致肝损伤的影响,患者特征包括年龄、BMI、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)是否阳性和异位妊娠类型,药物因素包括治疗方案、是否合并致肝功能异常药物和是否预防性使用保肝药物。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析,计数资料以例数和构成比描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's检验,等级资料组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

研究共纳入患者320例,年龄18~47岁,其中216例 $< 35$ 岁,104例 $\geq 35$ 岁;BMI 16.81~35.43  $\text{kg/m}^2$ ;18例HBsAg阳性,所有患者均无可导致肝损伤的其他肝脏疾病和基础疾病;异位妊娠类型包括输卵管妊娠215例,子宫瘢痕妊娠103例,宫颈妊娠2例。

## 2.2 药物使用情况

**2.2.1 甲氨蝶呤治疗方案及药物总剂量** 320 例患者中, 106 例 (33.13%) 使用单剂量方案, 其中 105 例患者的药物总剂量 < 100 mg; 214 例 (66.88%) 使用 5 d 连续给药方案, 药物总剂量均 ≥ 100 mg。所有患者均采用肌肉注射给药。

**2.2.2 合并使用致肝功能异常药物** 320 例患者中, 194 例 (60.61%) 在使用甲氨蝶呤治疗的同时合并使用致肝功能异常药物, 主要为抗菌药物、抗孕激素类药物、消化系统药物和中药注射剂等。104 例合并使用 1 种, 68 例合并使用 2 种, 22 例合并使用 3 种。

**2.2.3 预防性使用保肝药物** 320 例患者中, 67 例 (20.94%) 在开始行甲氨蝶呤治疗时预防性使用保肝药物, 其中联苯双酯 59 例, 多烯磷脂酰胆碱注射液 11 例, 甘草酸二铵 1 例。大多数 (63 例) 使用 1 种, 4 例使用 2 种。

## 2.3 肝损伤的临床特点

320 例患者中, 118 例肝功能指标超过正常值上限, 49 例发生肝损伤, 肝损伤发生率为 15.31%。

**2.3.1 临床分型与 RUCAM 量表评分** 49 例肝损伤均为肝细胞损伤型, 通过 RUCAM 量表对甲氨蝶呤与肝损伤的因果关系进行评分, 结果显示所有患者评分均在 3 分以上, 其中 38 例 (77.55%) ≥ 6 分, 评为很可能和极可能, 见表 1。

表 1 RUCAM 量表评分情况

RUCAM 量表评分	n/例	构成比/%
极可能 (≥9)	3	6.12
很可能 (6~8)	35	71.43
可能 (3~5)	11	22.45
合计	49	100.00

**2.3.2 发生时间与严重程度** 在 49 例肝损伤患者中, 仅有 1 例患者肝损伤发生在用药期间, 其余均发生在停药后。最短发生在停药后 1 d, 最长发生在停药后 7 d, 40 例发生在停药后 3 d 内, 占 81.63%, 见表 2。

**2.3.3 肝功能指标** 肝功能指标主要表现为 ALT 或 AST 升高, ALT 最高达 502 U/L, AST 最高达 619 U/L。严重程度主要为 2 级和 3 级, 其中 22 例 (44.90%) 发生 2 级肝损伤, 27 例 (55.10%) 发生 3 级肝损伤, 未见 4 级肝损伤。

表 2 肝损伤发生时间分布情况

发生时间/d	n/例	构成比/%
0	1	2.04
1~3	40	81.63
4~6	6	12.24
7	2	4.08
合计	49	100.00

## 2.4 保肝治疗和预后情况

49 例肝损伤患者中, 32 例 (65.31%) 使用保肝药物治疗, 且以单药为主, 共有 21 例 (65.63%), 其中多烯磷脂酰胆碱注射液 10 例, 甘草酸二铵注射液 4 例, 联苯双酯 4 例, 注射用还原型谷胱甘肽 3 例。10 例 (32.37%) 联合应用 2 种保肝药物, 其中多烯磷脂酰胆碱注射液联合甘草酸二铵注射液 7 例, 注射用还原型谷胱甘肽联合甘草酸二铵注射液 3 例。仅有 1 例 (3.13%) 联合应用 3 种保肝药物。此外, 有 17 例 (34.69%) 未使用保肝药物治疗。49 例肝损伤患者中, 9 例痊愈, 31 例好转, 9 例未复查, 整体预后情况较好, 见表 3。

表 3 肝损伤患者预后情况

预后情况	保肝治疗/例	未治疗/例	构成比/%
痊愈	6	3	18.37
好转	22	9	63.26
未复查	4	5	18.37
合计	32	17	100.00

## 2.5 影响因素分析

**2.5.1 患者特征** 分析患者年龄、BMI、HBsAg 是否阳性和异位妊娠类型对肝损伤的影响, 结果显示, 不同年龄段患者 ( $\chi^2 < 0.01$ ,  $P = 0.98$ ) 和 BMI ( $Z = -1.31$ ,  $P = 0.19$ ) 的差异无统计学意义。HBsAg 阳性患者肝损伤发生率为 27.8%, 是阴性患者肝损伤发生率的 1.9 倍, 但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.29$ ,  $P = 0.13$ )。异位妊娠类型对肝损伤的发生风险无明显影响, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.50$ ,  $P = 0.78$ ), 见表 4。

**2.5.2 药物因素** 分析不同治疗方案、是否合并使用致肝功能异常药物和预防性使用保肝药物对肝损伤的影响。结果显示, 不同治疗方案 ( $\chi^2 = 9.01$ ,  $P < 0.01$ )、合并使用致肝功能异常药物 ( $\chi^2 = 3.99$ ,

$P < 0.05$ ) 的差异有统计学意义。预防性使用保肝药物差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.01, P = 0.92$ ), 见表 5。

表 4 患者特征对肝损伤的影响

Table 4 Effects of patient features on liver injury

项目	细则	n/例	未发生肝损伤		发生肝损伤	
			n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
年龄/岁	<35	216	183	84.72	33	15.28
	≥35	104	88	84.62	16	15.38
BMI/(kg m <sup>-2</sup> )	<18.5	15	11	73.33	4	26.67
	18.5~24	200	167	83.50	33	16.50
	24~28	75	69	92.00	6	8.00
	≥28	30	24	80.00	6	20.00
HBsAg 阳性	是	18	13	72.22	5	27.78
	否	302	258	85.43	44	14.57
异位妊娠类型	输卵管妊娠	215	183	85.12	32	14.88
	子宫瘢痕妊娠	103	86	83.50	17	16.50
	宫颈妊娠	2	2	100	0	0

表 5 药物因素对肝损伤的影响

Table 5 Effects of drug factors on liver injury

因素	细则	n/例	未发生肝损伤		发生肝损伤	
			n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
药物治疗方案	单剂量	106	99	93.40	7	6.60
	5 d 连续给药	214	172	80.37	42	19.63
合并使用致肝功能异常药物	是	194	158	81.44	36	18.56
	否	126	113	89.68	13	10.32
预防性使用保肝药物	是	67	57	85.07	10	14.93
	否	253	214	84.58	39	15.42

### 3 讨论

#### 3.1 肝损伤的临床特点及预后

甲氨蝶呤引起的肝损伤多发生在大剂量或长时间使用的患者, 表现为肝功能指标升高、肝纤维化甚至肝硬化<sup>[9]</sup>, 而治疗异位妊娠引起的肝损伤多表现为肝功能指标轻度升高。本研究分析了 320 例异位妊娠患者使用甲氨蝶呤治疗后发生肝损伤的临床特点, 根据《药物性肝损伤诊治指南》, 将肝损伤定义为 ALT 或 AST ≥ 3 × ULN 或 TBil ≥ 2 × ULN。结果显示, 甲氨蝶呤引起的肝损伤发生率为 15.31%。研究表明, 临床分型与年龄和性别有关, 女性和年轻患者更易发生肝细胞损伤型<sup>[10]</sup>, 而甲氨蝶呤引起的肝损伤也多为肝细胞损伤型<sup>[11]</sup>。本研究中所有肝损伤均为肝细胞损伤型, 与既往研究结果一致。

目前, 国内外指南均推荐采用 RUCAM 量表评估药物与肝损伤的因果关系<sup>[7,12]</sup>, 本研究通过 RUCAM 量表对 49 例肝损伤患者进行评估。其评估结果显示, 判定为很可能和极可能的患者最多, 共有 38 例。11 例判定为可能, 评分低的原因与非药物性肝损伤因素的影响和缺乏肝功能指标的变化值有关。这些结果提示甲氨蝶呤与肝损伤存在一定的因果关系。

研究结果显示, 肝损伤主要发生在停药后 3 d 内, 均表现为 ALT 或 AST 不同程度的升高, 其中 3 级肝损伤发生率最高, 占 55.10%, 提示甲氨蝶呤引起的肝损伤发生较早且严重, 建议在停药后及时复查肝功能指标, 以了解肝损伤发生情况并及时进行对症处理。32 例使用保肝药物治疗的患者, 除 4 例未复查外, 其余 28 例经治疗后肝功能指标明显

好转, 17 例未治疗的患者中有 12 例逐渐好转或痊愈。以上结果提示, 甲氨蝶呤引起的肝损伤具有可逆性, 整体预后较好。

### 3.2 患者特征对肝损伤的影响

关于甲氨蝶呤致肝损伤与年龄的相关性, 现有研究结果并不一致。本研究中, 49 例肝损伤患者年龄为 23~47 岁, 不同年龄患者的肝损伤发生率未见明显差异, 由于纳入病例数较少, 有待进一步研究。同时肝损伤与 BMI 没有相关性, 但 BMI 偏小的患者肝损伤发生率更高, 可能与患者营养状况和耐受性不佳有关, 对于此类患者在使用甲氨蝶呤时应加强监护。研究表明, HBsAg 阳性患者发生药物性肝损伤主要与乙肝病毒 (HBV) 不同程度的再激活有关<sup>[13]</sup>。但长期使用甲氨蝶呤不会导致 HBV 再激活和增加肝硬化的发生<sup>[14-15]</sup>。本研究中, HBsAg 阳性和 HBsAg 阴性患者的肝损伤发生率分别为 27.78%、14.57%, 差异无统计学意义。由于 HBsAg 阳性患者发生肝损伤后未检测 HBV DNA 水平, 尚无法确定 HBV 是否再激活。考虑 HBsAg 阳性患者的肝损伤发生率更高, 建议用药前检测 HBV DNA 水平, 并严密监测肝功能指标。

### 3.3 药物因素对肝损伤的影响

本研究表明, 5 d 连续给药方案患者的肝损伤发生率为 19.63%, 是单剂量方案的 2.97 倍。Chen 等<sup>[16]</sup>研究显示, 治疗方案为每天 20 mg, 5 d 连续给药的患者肝损伤发生率明显高于治疗方案为单剂量 75 mg 的患者。Yuk 等<sup>[17]</sup>研究发现, 单剂量方案与非单剂量方案治疗成功率相似, 但单剂量方案的不良反应发生率更低。有研究显示, 甲氨蝶呤的不良反应与药物总剂量呈正相关<sup>[4, 18]</sup>。本研究中 5 d 连续给药方案的药物总剂量均  $\geq 100$  mg, 而单剂量方案的药物总剂量较小, 肝损伤的发生率更低。因此, 建议临床医生根据患者病情, 个体化选择治疗方案, 对于使用 5 d 连续给药方案的患者应警惕肝损伤的发生。

本研究分析了合并使用致肝功能异常药物对肝损伤的影响, 其中 60.61% 的患者合并使用其他致肝功能异常药物, 包括抗菌药物、抗孕激素类药物、消化系统药物和中药注射剂。结果显示, 合并使用致肝功能异常药物患者的肝损伤发生率为 18.56%, 高于未合并者 (10.32%)。研究表明, 抗菌药物是导致肝损伤的常见药物之一, 且多与用药时间过长、剂量较大、联合用药和无指征用药等不合理用药有

关<sup>[19]</sup>。大部分异位妊娠患者无感染症状, 无抗菌药物用药指征, 因此不建议合并使用抗菌药物。在临床实践中, 甲氨蝶呤常和米非司酮联合治疗异位妊娠。米非司酮说明书未记载其可致肝损伤, 邓艳辉等<sup>[20]</sup>报道了 1 例由甲氨蝶呤联合米非司酮引起的轻度肝功能异常, 停用米非司酮, 经保肝治疗后肝功能指标基本恢复至正常。该患者甲氨蝶呤治疗方案为单剂量给药, 而米非司酮用药时间长达 17 d, 不排除与甲氨蝶呤的肝毒性和米非司酮用药时间过长有关。因此, 长时间合并使用米非司酮时, 应加强监测肝功能指标。此外, 还有部分患者合并使用消化系统药物, 主要为泮托拉唑和兰索拉唑。甲氨蝶呤药品说明书中提示与泮托拉唑和奥美拉唑等质子泵抑制剂具有药物相互作用。研究表明, 大剂量甲氨蝶呤和质子泵抑制剂同时使用时, 可能会导致甲氨蝶呤排泄延迟, 从而增加毒性<sup>[21]</sup>。同时, 泮托拉唑和兰索拉唑均会导致肝损伤的发生<sup>[22]</sup>, 尽管这 2 种药物与甲氨蝶呤致肝损伤的相关性尚不明确, 但考虑用药安全性, 应谨慎合并使用质子泵抑制剂。

此外, 本研究还分析了预防性使用保肝药物对肝损伤的影响, 结果显示, 预防性使用保肝药物并未降低肝损伤的发生率。夏凡等<sup>[23]</sup>研究显示, 预防性使用还原型谷胱甘肽对减少大剂量甲氨蝶呤相关肝损伤的发生并无明显作用。吴红媛等<sup>[24]</sup>研究发现, 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽仅能轻微降低大剂量甲氨蝶呤导致的 ALT 升高, 但能否预防药物性肝损伤尚无定论。国内指南也不推荐预防用药以减少肝损伤的发生。

综上所述, 甲氨蝶呤治疗异位妊娠引起的肝损伤多表现为不同程度的 ALT 或 AST 升高, 且多发生在停药后 3 d 内; 5 d 连续给药方案和合并使用致肝功能异常药物的患者更易发生肝损伤。因此, 用药后应加强监测肝功能指标, 提醒临床医生应制定个体化给药方案, 避免不合理的联合用药, 以减少肝损伤的发生。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 谢 幸, 孔北华, 段 涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 74-81.
- [2] Talwar P, Sandeep K, Naredi N, *et al.* Systemic methotrexate: An effective alternative to surgery for management of unruptured ectopic pregnancy [J]. *Med J*

- Armed Forces India*, 2013, 69(2): 130-133.
- [3] 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.
- [4] ACOG practice bulletin no. 191 summary: Tubal ectopic pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2): 409-411.
- [5] Soysal S, Anik İlhan G, Vural M, et al. Severe methotrexate toxicity after treatment for ectopic pregnancy: A case report [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2016, 13(4): 221-223.
- [6] Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: Review article [J]. *J Drug Metab Toxicol*, 2012, 3(4): 1-5.
- [7] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [8] US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. [https://ctep.cancer.gov/protocol\\_development/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocol_development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
- [9] Bath R K, Brar N K, Forouhar F A, et al. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(10): 517-524.
- [10] Lucena M I, Andrade R J, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2001-2009.
- [11] 解鑫赫, 赵瑞玲. 药物性肝损伤临床诊断的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(20): 4044-4048, 4054.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [13] Smalls D J, Kiger R E, Norris L B, et al. Hepatitis B virus reactivation: risk factors and current management strategies [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12): 1190-1203.
- [14] Tang K T, Chen Y M, Chang S N, et al. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: Real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(4): 652-658.
- [15] Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients [J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(2): 202-208.
- [16] Chen Y X, Mao Y Y, Xie X. Efficacy and side effects of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(12): 749-751.
- [17] Yuk J S, Lee J H, Park W I, et al. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141(3): 295-303.
- [18] 梁羽飞, 万择秋, 任月芳, 等. 甲氨蝶呤治疗异位妊娠致严重毒副作用的影响因素及诊治经验 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(1): 63-65.
- [19] 刘 备, 马 国. 抗菌药物致肝损伤的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 778-784.
- [20] 邓艳辉, 汪 燕. 米非司酮联用甲氨蝶呤导致肝功能异常 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(24): 2162.
- [21] 童 彤, 倪伟建, 吴颖其, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗恶性肿瘤后延迟排泄与合并使用质子泵抑制剂的相关性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(13): 1407-1410.
- [22] 庞 宁, 郭代红, 寇 炜, 等. 43313 例兰索拉唑用药患者的安全性自动监测研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1613-1616.
- [23] 夏 凡, 包 其, 谭艳红, 等. 还原型谷胱甘肽对大剂量甲氨蝶呤相关肝损伤的预防作用分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(5): 337-341.
- [24] 吴红媛, 徐 嵘, 郭 澄. 等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽预防骨肉瘤患者使用大剂量甲氨蝶呤所致肝损伤的临床疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(4): 451-455.

[责任编辑 高 源]