

子宫瘢痕妊娠 3 种治疗方案疗效观察

张文慧, 李坚雄, 马 黛

[摘要] **目的:** 观察 3 种治疗方案治疗子宫瘢痕妊娠的疗效。 **方法:** 将 120 例子宫瘢痕妊娠患者随机分为 3 组, 每组 40 例。甲氨蝶呤 (MTX) 组静脉注射 MTX, 栓塞组采用明胶海绵子宫动脉栓塞术, 联合组子宫动脉灌注 MTX 联合子宫动脉栓塞术。比较 3 组 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG) 恢复情况、出血总量、治疗 7 d 妊娠囊直径、住院时间、临床疗效和不良反应。 **结果:** 联合组治疗 3 d、7 d 后血清 β -hCG 水平均明显低于栓塞组和 MTX 组 ($P < 0.01$), 出血总量显著少于栓塞组和 MTX 组 ($P < 0.01$), 治疗 7 d 后妊娠囊直径均明显小于栓塞组和 MTX 组 ($P < 0.01$), β -hCG 恢复正常时间及住院时间均显著短于栓塞组和 MTX 组 ($P < 0.01$)。3 组患者临床疗效和不良反应差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论:** 子宫动脉灌注 MTX 联合子宫动脉栓塞术治疗子宫瘢痕妊娠临床效果好, 不良反应未增加。

[关键词] 子宫瘢痕妊娠; 子宫动脉栓塞术; 甲氨蝶呤

[中图分类号] R 714.22 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.04.023

The curative effect of three methods in the treatment of uterine scar pregnancy

ZHANG Wen-hui, LI Jian-xiong, MA Dai

(Department of Gynecology and Obstetrics, The Longgang District Maternity and Child Health Care Hospital, Shenzhen Guangdong 518172, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effects of three methods in the treatment of uterine scar pregnancy (CSP). **Methods:** One hundred and twenty patients with CSP were randomly divided into the methotrexate (MTX) group, embolization group and combination group (40 cases each group). The MTX group, embolization group and combination group were treated with MTX intravenous injection, gelatin sponge perfusion in uterine artery and combination with the above two methods, respectively. The levels of β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG), intraoperative and postoperative hemorrhage volume, diameter of gestational sac after 7 days of treatment, hospitalization time and clinical efficacy and adverse reactions among three groups were compared. **Results:** The serum levels of β -hCG in combination group after 3 days and 7 days of treatment were obviously lower than those in embolization group and MTX group ($P < 0.01$). The total hemorrhage volume in the combination group was obviously less than that in embolization group and MTX group ($P < 0.01$). The diameter of gestational sac after 7 days of treatment was significantly smaller than that in embolization group and MTX group ($P < 0.01$). The time of β -hCG level recovery and hospitalization in combination group were obviously shorter than those in embolization group and MTX group ($P < 0.01$). The differences of clinical curative effects and adverse reactions among three groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The treatment of uterine scar pregnancy with MTX perfusion combined with embolization in uterine artery has good clinical effects, and the adverse reactions do not be increased.

[Key words] uterine scar pregnancy; uterine artery embolization; methotrexate

子宫瘢痕妊娠是一种较为罕见的异位妊娠, 是妊娠囊或者胚胎着床于剖宫产瘢痕处, 若处理不当, 可致妊娠囊破裂大出血而切除子宫甚至危及生命, 已成为临床上诊治的难点^[1-2]。近年来, 随着我国剖宫产率的提高, 子宫瘢痕妊娠发病率也明显增加, 约占总异位妊娠的 6.1%。治疗手段有药物、传统手术、宫腔镜手术和子宫动脉栓塞术, 各类治疗都有其优缺点^[3-4], 如何将各类方案整合, 以提高临床疗效已经成为妇产科医学重要的话题。本研究采用 3

种方案治疗子宫瘢痕妊娠, 观察其临床疗效以及不良反应, 为妇产科医生选择更适合的治疗方案提供参考依据, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 所有患者均有停经史, 血清 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG) 水平增高。B 超显示以下特点^[5]: (1) 子宫内和宫颈管内无妊娠囊; (2) 膀胱与妊娠囊之间的子宫肌壁变薄, 子宫切口处肌层与妊娠囊分界不清, 由低回声变成紊乱回声; (3) 妊娠囊位于子宫前壁峡部剖宫产瘢痕处; (4) 瘢痕处肌层血流丰富, 呈低速低阻型流速曲线。所有患者均签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1)对甲氨蝶呤(MTX)药物不适或过敏者;(2)依从性差者;(3)有子宫动脉栓塞术禁忌证者。

1.3 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2014 年 7 月在我科住院符合上述标准的患者 120 例,年龄 19~38 岁。停经时间 45~80 d,距上次剖宫产手术时间 0.8~7 年,停经后阴道出血 25 例。采用区组随机方法,用 SAS9.2 统计软件编程,给定种子数和区段长度,按 1:1:1 将受试对象分为 MTX 静脉注射组(MTX 组)、子宫动脉栓塞术组(栓塞组)和子宫动脉灌注 MTX 联合子宫动脉栓塞术组(联合组)各 40 例。3 组患者年龄、 β -hCG、距上次剖宫产手术时间以及停经后阴道出血等差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 3 组患者一般资料比较

分组	n	年龄/岁	β -hCG/(IU/L)	停经时间/d	距上次剖宫产手术时间/年	停经后阴道出血
MTX 组	40	26.2 \pm 5.1	1 486.1 \pm 147.3	63.5 \pm 4.3	4.0 \pm 0.6	7
栓塞组	40	25.8 \pm 4.3	1 536.8 \pm 157.6	62.9 \pm 3.4	3.9 \pm 0.7	8
联合组	40	26.3 \pm 5.0	1 506.0 \pm 147.2	63.0 \pm 5.0	4.2 \pm 0.7	10
F	—	0.12	1.15	0.23	2.09	0.71*
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	23.167	22 743.297	18.350	0.447	—

*示 χ^2 值

1.4 方法 MTX 组给予单次 MTX 100 mg 静脉注射,治疗 10 d 后每天复查血 β -hCG 水平,直至血 β -hCG 水平降为 1 000 IU/L 左右再行 B 超引导下刮宫术。栓塞组术前常规检查,如均无异常,则行子宫动脉栓塞术。在利多卡因局麻下行股动脉穿刺,结合血管造影指引将 5F Yashiro 导管插入至双侧子宫动脉,用明胶海绵颗粒栓塞双侧子宫动脉,直至子宫动脉呈干样改变,退出导管进行止血包扎。术后 7 d 在 B 超引导下实施刮宫术,刮除物送病理检查。联合组行双侧子宫动脉插管,成功后每侧子宫动脉均灌注甲氨蝶呤 20 mg,再采用明胶海绵颗粒栓塞,术后 7 d 行 B 超引导下刮宫术。

1.5 观察指标 观察 3 组患者刮宫术后 3 d 和 7 d 血清 β -hCG 水平,刮宫术中及术后 72 h 出血总量,术后 7 d B 超复查妊娠囊直径。比较 3 组患者平均住院时间,每周随访患者血 β -hCG 水平以及恢复正常所需的时间。观察 3 组患者术中及术后出现腹痛、恶心、呕吐、头晕等不良反应情况。

1.6 临床疗效^[6] 治愈:临床各种症状消失,超声检查示妊娠囊体积缩小 >50%, β -hCG 水平显著降

低;有效:患者症状及各项指标均有所改善,但是未到达治愈标准;无效:患者临床症状未见改善甚至加重,或出现妊娠囊破裂出血,超声示妊娠囊体积未缩小,甚至增大, β -hCG 水平不降低甚至再次升高。总有效率 = (治愈例数 + 有效例数)/总例数 \times 100%。

1.7 统计学方法 采用方差分析和 q 检验、 χ^2 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 3 组患者 β -hCG、出血总量、7 d 妊娠囊直径和住院时间比较 联合组患者术后 3 d 和 7 d 血清 β -hCG 水平均明显低于栓塞组和 MTX 组($P < 0.01$),栓塞组亦显著低于 MTX 组($P < 0.01$)。联合组术中术后出血量最少,栓塞组次之,MTX 组出血量总量最多,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。联合组治疗 7 d 后妊娠囊直径明显小于栓塞组和 MTX 组($P < 0.01$)。联合组 β -hCG 恢复正常的时间及住院时间最短,栓塞组次之,MTX 组最长,差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

2.2 3 种治疗方案的临床疗效比较 栓塞组总有效率为 82.5%,MTX 组为 72.5%,联合组为 90.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

表 3 3 种治疗方案的临床疗效比较(n)

分组	n	治愈	有效	无效	总有效率/%	Hc	P
MTX 组	40	13	16	11	72.5		
栓塞组	40	17	16	7	82.5	4.19	>0.05
联合组	40	20	16	4	90.0		
合计	120	50	48	22	81.7		

2.3 3 组患者不良反应比较 栓塞组出现腹痛、恶心各 1 例(5.0%),MTX 组出现头晕、恶心各 1 例(5.0%),联合组出现腹痛 2 例,呕吐 2 例(10.0%),3 组不良反应总发生率差异无统计学意义($Hc = 1.06$, $P > 0.05$)。

3 讨论

子宫瘢痕妊娠指妊娠物在剖宫产瘢痕处着床,若不及时诊治,可能出现阴道大出血和子宫破裂等危及患者生命^[7]。传统的治疗主要通过药物注射以达到抑制胚胎发育、缩小病灶的目的。MTX 是叶酸还原酶抑制剂,主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸,干扰

表2 3种方案治疗后临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	β -hCG/(IU/L)		术中术后 出血总量/mL	治疗7 d 妊娠囊 直径/cm	住院 时间/d	β -hCG 恢复时间/d
		术后3 d	术后7 d				
MTX组	40	1 376.56 ± 140.16 $\Delta\Delta\Delta$	612.32 ± 40.27 $\Delta\Delta\Delta$	542.34 ± 45.25 $\Delta\Delta\Delta$	0.84 ± 0.04 $\Delta\Delta\Delta$	17.51 ± 4.22 $\Delta\Delta\Delta$	33.54 ± 5.23 $\Delta\Delta\Delta$
栓塞组	40	1 266.21 ± 137.22 $\Delta\Delta$	501.28 ± 43.25 $\Delta\Delta$	65.41 ± 5.42 $\Delta\Delta$	0.74 ± 0.05 $\Delta\Delta$	15.38 ± 3.24 $\Delta\Delta$	21.45 ± 4.51 $\Delta\Delta$
联合组	40	1 001.10 ± 139.22	59.72 ± 37.83	43.44 ± 3.65	0.67 ± 0.03	12.61 ± 1.23	15.23 ± 3.21
F	—	77.24	2 082.62	4 562.55	175.20	24.29	179.36
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	19 285.454	1641.115	696.754	0.002	9.340	19.332

q 检验:与联合组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与栓塞组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

DNA、RNA 和蛋白质的合成,抑制滋养细胞增生、破坏绒毛,使胚胎组织坏死。注射方案有全身用药和局部注射,给药法常有单剂量给药法和序贯法。近年研究^[8]发现,当患者血 β -hCG 水平 < 20 000 IU/L、病灶体积 < 3.0 cm 时较适合单用 MTX 治疗。序贯多次给药法容易引起肝肾功能损害、白细胞减少等不良反应,严重者甚至并发大量阴道出血而需要急诊行子宫切除术或子宫动脉栓塞术。而且单纯 MTX 注射,血 β -hCG 下降缓慢,治疗时间长,导致患者恢复慢、住院时间延长、经济和精神负担加重,而且月经恢复后还有可能出现淋漓不尽等情况^[9-10]。局部用药所致全身不良反应相对较少。本研究中,MTX 组的 β -hCG 水平 < 20 000 IU/L,采用的是单剂量局部用药法,总有效率仅 72.5%,且治疗 7 d 后 β -hCG 水平仍 > 500 IU/L, β -hCG 恢复正常约需 1 个月,术中术后总出血量远大于栓塞组和联合组,说明单剂量用药法并不理想,因此需寻找更为合适的治疗方案。

子宫动脉栓塞术是一种新的微创治疗手段,目前已广泛应用于子宫瘢痕妊娠治疗^[11-12]。该法通过股动脉穿刺,引入导管分别至双侧子宫动脉,然后使用明胶海绵颗粒栓塞双侧子宫动脉,直接阻断瘢痕妊娠的供血,使妊娠囊组织缺血坏死。子宫动脉栓塞后能有效减少手术中出血量,降低大出血的风险,患者术后恢复快、并发症少,住院时间缩短^[13]。本研究显示,栓塞组治疗 3 d、7 d 血清 β -hCG 水平高于联合组而低于 MTX 组,治疗 7 d 后妊娠囊及术中术后出血量少于 MTX 组,住院时间较 MTX 组明显少,说明在治疗子宫瘢痕妊娠中子宫动脉栓塞术的临床效果明显优于单剂量 MTX 用药法。有研究^[14-15]表明,子宫动脉栓塞术治疗子宫瘢痕妊娠有确切的杀胚、止血、预防出血的作用,而且不需要手术就能消除病灶,不仅风险小,可避免切除子宫的痛苦,最重要能够保留生育功能。但子宫动脉栓塞术的缺点是医疗费用相对较高,对一些经济困难的患

者并非首选。

近年来一些研究^[16]将药物动脉灌注联合子宫动脉栓塞术用于治疗子宫瘢痕妊娠,即先行双侧子宫动脉灌注 MTX,然后给予明胶海绵颗粒栓塞子宫动脉。该方法先注射小剂量 MTX 促进妊娠滋养细胞的坏死,然后进行栓塞以阻断子宫动脉的供血,引起胚胎缺血坏死。对于 β -hCG 下降不明显的患者注射 MTX,能够快速缩小胚胎组织,降低血清 β -hCG 水平,为下一步刮宫术做好术前准备,并可减少术中出血的发生率。WU 等^[17]报道子宫动脉灌注 MTX 及联合明胶海绵栓塞子宫动脉,并在栓塞后 48 ~ 72 h 行刮宫术,有 81.25% 患者的 β -hCG 水平在栓塞后 2 周内恢复正常,证实 MTX 动脉灌注联合子宫动脉栓塞术治疗子宫瘢痕妊娠的临床优势。本研究结果表明,联合组总有效率 90.0%,术中术后出血量明显少于栓塞组和 MTX 组,治疗 7 d 后血 β -hCG 水平均较其他 2 组明显下降,且接近正常水平。 β -hCG 水平约需 14 d 恢复至正常水平。

综上所述,子宫动脉灌注 MTX 联合栓塞术治疗子宫瘢痕妊娠,是将药物治疗与介入术两者优点相结合,能显著提高临床效果,但无疑治疗费用也会增高,同时药物及介入术本身所致的并发症风险也会随之增加。妇产科医生临床上应结合患者的实际情况选择更合理的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] 邓娟红. 疤痕子宫再次妊娠早期终止方法探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 61.
- [2] 贾燕鸿, 舒畅, 崔丽峰, 等. 剖宫产瘢痕妊娠 49 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(33): 5398.
- [3] 王克芳, 王菊荣, 李斌. 腹腔镜手术治疗剖宫产术后子宫瘢痕部位妊娠[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(6): 496.
- [4] 邵华江, 吴映云. 剖宫产瘢痕妊娠的个体化治疗[J]. 现代实用医学, 2014, 26(3): 246.
- [5] 任彤, 赵峻, 万希润, 等. 剖宫产瘢痕妊娠的诊断及处理[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(6): 433.

本研究结果提示,当患者初始乳酸水平都大于正常值时,初始乳酸水平对乳酸清除率无明显影响,高乳酸清除率组的病死率及 APACHE II 评分均明显低于低乳酸清除率组 ($P < 0.01$)。同时,存活组的初始乳酸水平低于病死组,存活组的早期乳酸清除率高于病死组,且存活组较病死组的 APACHE II 评分低。我们可以得出结论:早期乳酸清除率可以作为判断严重脓毒症及脓毒性休克患者预后的一个重要指标。但单凭早期乳酸清除率绝不可能对患者的整体情况作出一定判断,还需结合其他临床资料,需要对脓毒症进行更深入的研究。

[参 考 文 献]

[1] 沈晔,吴双华,潘景业,等. 碱剩余早期动态变化和乳酸清除率对脓毒症患者预后的评估[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2008,3(11):668.

[2] DELLINGER RP, LEVY MM, RH ODES A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock,2012 [J]. Intensive Care Med, 2013,39(2):165.

[3] ELLINGER RP, CADET JM, MASUR H, *et al.* Surviving sepsis campaign guidelines for management of sever sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med,2004,32:858.

[4] RHEE JY, KWON KT, KI HK, *et al.* Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems[J]. Shock, 2009,31(2):146.

[5] KANOORE VS, DUBIN A, INCE C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock [J]. Semin Respir Crit Care Med,2011,32(5):558.

[6] VORWERK C, LORYMAN B, COATS TJ, *et al.* Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis [J]. E-merg Med J,2009,26(4):254.

[7] SHAPIRO NI, ANGUS DC. A review of therapeutic attempts to recruit the microcirculation in patients with sepsis [J]. Minerva Anesthesiol,2014,80(2):225.

[8] ZHAO N, TIAN HH, LI Z, *et al.* Risk factors and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2013,25(9):542.

[9] JESMIN S, WADA T, GANDO S, *et al.* The dynamics of angiogenic factors and their soluble receptors in relation to organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis [J]. Inflammation,2013,36(1):186.

[10] 郭健,夏一春,汤瑾,等. 乳酸和血清胱抑素 C 评估脓毒症患者病情及预后的临床价值 [J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(2):168.

[11] LONDOÑO J, LEÓN AL, RODRÍGUEZ F, *et al.* Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension [J]. Med Clin (Barc),2013,141(6):246.

[12] JONES AE. Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis [J]. Acad Emerg Med, 2013, 20(8):844.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 498 页)

[6] 赵勤,詹水仙. 两种方法处理剖宫产术后子宫疤痕妊娠的疗效比较 [J]. 中国妇幼保健,2014,29(7):1115.

[7] 张素仙,刘惠谨,杨晓玲,等. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产术后子宫疤痕妊娠的临床分析 [J]. 昆明医科大学学报,2012,33(9):97.

[8] PENG P, GUI T, LIU X, *et al.* Comparative efficacy and safety of local and systemic methotrexate injection in cesarean scar pregnancy [J]. Ther Clin Risk Manag,2015,11(1):137.

[9] BRASIC N, WARDEN M, VARGAS JE. Conservative management of cesarean scar pregnancy with sonographically guided transvaginal methotrexate injection [J]. J Ultrasound Med,2013,32(6):1061.

[10] SADEGHI H, RUTHERFORD T, RACKOWB W, *et al.* Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature [J]. Am J Perinatol,2010,27(2):111.

[11] 冯穗华,黄泳华,张群. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产术后疤痕妊娠的应用分析 [J]. 吉林医学,2012,33(21):4595.

[12] 张长虹,王晖. 多种方法在治疗剖宫产术后子宫疤痕妊娠中的应用 [J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(3):339.

[13] 柯雁飞,张桂丽,石华. 子宫动脉栓塞和甲氨蝶呤注射在疤痕妊娠中的疗效 [J]. 贵阳医学院学报,2013,38(5):535.

[14] 仵金华. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产术后子宫疤痕妊娠的疗效观察 [J]. 河南医学研究,2014,23(8):46.

[15] 吕华,章颖,袁桂兰,等. 子宫动脉化疗栓塞结合清宫术在剖宫产疤痕妊娠中的应用 [J]. 中国计划生育学杂志,2013,21(6):400.

[16] 李建明,程学军,秦孝军,等. 子宫动脉栓塞联合甲氨蝶呤灌注在疤痕妊娠中的应用 [J]. 内蒙古医科大学学报,2015,37(5):403.

[17] WU X, ZHANG X, ZHU J, *et al.* Caesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemoembolization and systemic methotrexate injection [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2012,161(1):75.

(本文编辑 马启)