

甲氨蝶呤不同给药途径联合宫腔镜手术治疗剖宫产瘢痕妊娠临床分析

邓运兰¹ 王汉楚²

(1 浙江省玉环市人民医院健共体集团坎门分院 317602 2 温州医科大学附属第一医院 325000)

摘要 目的 探讨甲氨蝶呤切口及全身给药方法联合宫腔镜手术治疗剖宫产瘢痕妊娠(CSP)的可行性。方法回顾性分析2016年1月至2019年7月106例CSP患者的临床资料,将其分为两组,其中A组66例:甲氨蝶呤切口及全身给药方法联合宫腔镜手术治疗。B组40例:甲氨蝶呤全身给药方法联合宫腔镜手术治疗。比较两组的手术时间、术中出血量、术前住院时间、血HCG下降至正常的时间、总的MTX用量及肝功能异常率等,并分析影响CSP预后的因素。结果 两组术前住院时间,肝功能异常比较差异有统计学意义($P<0.05$);其中A组治疗成功者与失败者的治疗前血HCG、孕囊与膀胱壁之间子宫肌层的厚度(MT),差异均有统计学意义($P=0.02、0.03$)。治疗成功患者的孕囊直径(GS)中位数为17.1mm,失败者的中位数为6.2mm,GS在两者间比较,差异有统计学意义($P=0.047$)。结论 甲氨蝶呤切口及全身给药方法联合宫腔镜手术治疗相对于单纯全身给药联合宫腔镜手术是一种更安全有效且住院时间短的方法,但 $MT>3mm$ 、治疗前血HCG $\leq 20000iu/l$ 、GS $\leq 40mm$ 的CSP更安全。

关键词 剖宫产瘢痕妊娠;甲氨蝶呤;宫腔镜检查

剖宫产术后子宫切口瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)指胚胎着床在原剖宫产子宫切口瘢痕处,是一种较特殊的异位妊娠^[1]。由于世界范围内剖宫产率的上升,目前CSP已非罕见,在我国甚至已经成为常见病。但CSP可有严重的并发症如子宫疤痕破裂、严重时腹腔大出血,甚至需切除子宫等。目前无统一的指南。我院2016年1月1日至2019年7月30日期间采用甲氨蝶呤不同给药方法联合宫腔镜手术治疗剖宫产瘢痕妊娠106例,现将结果报告如下。

1. 资料与方法

1.1 研究对象

回顾2016年1月1日至2019年7月30日收治的CSP患者,其中A组60例:甲氨蝶呤切口及全身给药方法联合宫腔镜手术治疗。B组32例:甲氨蝶呤全身给药方法联合宫腔镜手术治疗。年龄平均31.06(22~46)岁,停经时间平均53.6(38~99)d。本次妊娠与前次剖宫产间隔时间为10个月至13年。106例患者中96例有不同程度的阴道流血,其中10例行药流排出部分妊娠组织物后阴道淋漓流血超过2周入住我院。

1.2 CSP的诊断标准

患者有停经史,有明确的剖宫产史, $\beta-hCG$ 升高或尿妊娠试验呈阳性反应。多普勒超声检查提示^[2]:(1)宫腔内无妊娠囊。(2)宫颈管内无妊娠囊。(3)妊娠囊位于子宫峡部前壁,超声下可见原始心管搏动或者仅见混合性回声包块。(4)膀胱壁和妊娠囊之间缺少正常肌层。(5)彩色多普勒超声可显示妊娠物内部及周边血流丰富。

1.3 仪器与方法

采用GE公司提供的volusonE8、730彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为5~10MHz。甲氨蝶呤(国药准字H32026443,规格为每瓶100mg,江苏恒瑞医药股份有限公司)。

A组:在超声引导下经阴道前穹窿进针穿刺孕囊,吸出囊液,再将甲氨蝶呤50mg加生理盐水3ml注入孕囊,如只有混合性回声,则注入回声内或周围肌层内。第五天复查B超孕囊周血流及

血HCG,血HCG下降至1000iu/l^[3],且孕囊周围血流呈点状则联合宫腔镜手术,如未达到以上两个标准,则再追加甲氨蝶呤50mg/m²臀部注射,达到标准后行宫腔镜手术。

B组:甲氨蝶呤50mg/m²臀部注射,间隔5天复查B超及血HCG,血HCG下降至1000iu/l,且孕囊周围血流呈点状则联合宫腔镜手术,如未达到以上两个标准,则再追加甲氨蝶呤50mg/m²臀部注射,达到标准后行宫腔镜手术。

2)宫腔镜手术:患者取膀胱截石位,于腹式超声监测下以环形电极切除CSP病灶,并使用环形电极或球形电极电凝创面止血,术中给予缩宫素10U静脉滴注或卡前列甲酯栓0.5mg置直肠^[4]。

1.4 疗效判定

失败:初始治疗后出现需要即刻或延期的后续治疗的情况。需要后续治疗的情况包括需要输血、引起休克的出血,或需要行子宫动脉栓塞术、开腹或腹腔镜探查术或局部CSP病灶切除术等情况^[5]。成功:初始治疗后不需要后续治疗。

1.5 随访:术后每周复查血清 $\beta-hCG$ 值,直至正常,并记录首次月经复潮时间止;以后每半年随访1次,随访1年,并指导患者选择合适的避孕方法。

1.6 统计学方法

采用SPSS16.0软件进行统计学分析。计数资料百分率表示,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;非正态分布数据用中位数(四分位数间距)表示数据的集中和离散趋势;分类数据的分布用绝对计数和百分率表示。分类数据的组间差异用Fisher精确概率法检验,非正态分布的连续数据的组间差异比较用秩和检验。采用logistic回归模型分析影响CSP预后的相关因素。

2. 结果

2.1 两组患者手术情况比较

A组成功率高于B组,住院时间短于B组,肝功能损害少于B组,差异均有统计意义($p<0.05$);但手术时间、出血量等方面差异无统计意义($p>0.05$)

表1 两组患者手术情况比较

组别	例数	术前住院(d)	手术出血量(ml)	手术时间(min)	血HCG下降至正常时间(d)	肝功能异常(%)	MTX总量(mg)	MTX次数
A组	60	18.2 ± 4.18	27.15 ± 3.06	36.34 ± 8.52	26.15 ± 5.36	2(3.33)	350.0 ± 142.28	3.6 ± 1.3
B组	32	26.02 ± 3.45	23.78 ± 5.43	37.42 ± 7.81	28.27 ± 3.42	4(12.5)	450.2 ± 154.67	4.4 ± 1.5
p		<0.05	0.59	0.65	0.13	<0.05	0.61	0.51

2.2 CSP治疗失败与成功患者间相关因素

A组CSP的预后(即治疗是否成功)与患者年龄、孕次、流产

次数、此次妊娠与上次剖宫产的时间间隔这些因素均无相关性($P>0.05$);与子宫肌层厚度、GS、治疗前血HCG有相关性($P<0.05$)。

表2 CSP治疗失败与成功患者间相关因素的比较(n/%)

类别	总例数	孕次			流产次数		
		≤3	4-5	6	≤1	2-3	4
治疗成功	60	40(66.67)	18(30.0)	2(3.33)	18(30.00)	21(35.00)	1(1.67)
治疗失败	6	2(33.33)	3(50.00)	1(16.67)	1(16.67)	4(66.67)	1(16.67)
P值			0.62			0.54	

2.3 单变量logistic回归分析

治疗成功者与失败者的治疗前血HCG、孕囊与膀胱壁之间子宫肌层的厚度(MT), 差异均有统计学意义 (P=0.02、0.03)。治疗成

功患者的孕囊直径(GS)中位数为17.1mm, 失败者的中位数为6.2mm, GS在两者间比较, 差异有统计学意义 (P=0.047)

表3 单变量回归分析CSP预后的相关因素

相关因素	OR值	标准误	P值	95%CI
年龄 (<30岁, ≥30岁)	5.56	6.03	0.13	0.65-46.96
孕次 (<2次, ≥2次)	1.47	2.05	0.61	0.27-7.92
流产次数 (≤1次, ≥2次)	3.10	2.41	0.58	0.30-21.90
本次距上次剖宫产时间间隔 (>2年, 2≤年)	2.70	3.29	0.35	0.39-24.36
GS大小 (≤40mm, >40mm)	17.3	21.85	0.04	1.66-218.47
入院血HCG (<20000iu/l, ≥20000iu/l)	6.30	8.13	0.01	1.53-127.52
MT (<3mm, ≥3mm)	5.20	7.18	0.03	0.59-51.43

3. 讨论

CSP这一概念由Larsen及Solomon于1978年首次提出^[6], CSP的临床表现多样化, 治疗方法也多种多样, 包括药物治疗、子宫动脉栓塞术、病灶切除术等。目前国际上尚未对CSP的规范的处理指南达成共识。妊娠物周围血管部位血管丰富, 以往对其的认识不足, 直接行妊娠终止术容易导致术中中大出血而必须切除子宫以挽救生命, 但会导致患者失去生育能力。因此, 先行保守药物治疗近年来备受关注^[7]。

保守药物治疗主要指甲氨蝶呤杀胚治疗, 其是一种叶酸拮抗剂, 通过与细胞内二氢叶酸还原酶的结合, 阻断二氢叶酸, 转化为具有生物活性的四氢叶酸, 干扰DNA、RNA及蛋白质合成, 最终致胚胎滋养叶细胞分裂及胚胎死亡, 可达到杀死胚胎或削弱胚胎活性的目的, 减少妊娠物周围的血液供给。给药方式有肌肉注射与经阴道子宫切口局部注射, 与肌肉注射比较, 经阴道子宫切口注射局部给药具有起效快、有效浓度高、给药次数少、疗效好等优点。本文术前A组住院时间短, 疗效较B组好, 与文献基本相符。但由于妊娠物出血、坏死可致局部组织出现充血、水肿等炎症反应, 单纯的药物保守治疗后往往包块吸收时间长或吸收不全, 血清β-HCG下降慢, 不能完全避免用药后出现大流血甚至子宫切除等并发症^[8]。

MTX局部用药具有起效快, 且全身反应较轻, 术前住院时间短, 但联合宫腔镜手术报道较少。本研究显示, 局部切口用药联合全身用药及宫腔镜手术治疗成功率高达91%, 较单纯全身用药联合宫腔镜手术缩短了术前住院时间, 减少了肝功能损害, 术中出血少, 因此MTX局部用药及全身用药后联合宫腔镜手术可降低风险, 保留患者的生育功能具有极其重要的作用^[9]。不过也有6例失败, 因此, MTX局部用药后联合宫腔镜手术并不适用于所有CSP的治疗, 为了寻找影响疗效的因素, 本研究中对数据进行了进一步的统计学分析, 结果显示, 年龄、孕次、流产次数、产次、此次妊娠与上次剖宫产的时间间隔这些因素无差异, 与CSP的预后也无相关性; 而对疤痕厚度、治疗前血HCG、孕囊大小进行比较, 在成功者与失败者间有差异, 并与CSP的预后具有相关性。疤痕厚度≤3mm和疤痕厚度>3mm组间成功率的OR值为5.2。国内有报道^[10], 同样采用UAE后联合宫腔镜手术, 疤痕≤3mm, 一次手术的成功率依然较低, 仅为69%, 且一例发生子宫穿孔。这些结果提示, 采用MTX局部用药后联合宫腔镜手术治疗CSP, 对于疤痕厚度>3mm的患者更安全。可能与宫腔镜电切病灶、电凝止血过程中使得原本薄弱的子宫疤痕缺损更加严重, 造成出血相对增加影响视野导致病灶清除不彻底, 子宫穿孔或术后创面渗出较多有关。治疗前血HCG≤20000iu/l和血HCG>20000iu/l组间成功率的OR值为6.20。与国外报道相符^[11], 这些结果提示, 采用MTX局部用药后联合宫腔镜手术治疗CSP, 对于血HCG≤20000iu/l的患者更安全。国外学者Li等^[12]研究也提示对于血清β-HCG>10000U/L, 疤痕处肌层厚度<5mm的CSP患者, 最好选

择UAE联合宫腔镜手术。孕囊≤40mm和孕囊>40mm, 组间成功率的OR值为17.3, 对于孕囊≤40mm的患者更安全。

综上所述, 甲氨蝶呤切口及补充全身注射方法联合宫腔镜手术相对于单纯全身给药联合宫腔镜手术是一种更安全有效且住院时间短的方法。可作为子宫疤痕≤3mm、治疗前血HCG≤20000iu/l及孕囊≤40mm的CSP患者首选的治疗方法, 尤其是在没有介入治疗的基层医院, 但由于子宫切口妊娠发生率低, 目前尚需进行大样本、多中心、前瞻性的随机对照试验, 以便更全面客观地对其疗效和安全性进行评价。

参考文献:

- [1]韩振艳,张媛,侯红瑛.剖宫产瘢痕妊娠期待治疗的不良妊娠结局分析[J].中山大学学报(医学科学版),2019,40(6):953-960.
- [2]甄银芝,籍霞,胡晓丽,等.彩色多普勒超声对子宫切口妊娠的诊断价值及瘢痕厚度对剖宫产后再次妊娠结局的预测意义[J].解放军医药杂志,2018,30(10):63-65.
- [3]陈路萍,张永清,陈利青,等.子宫动脉栓塞术在剖宫产术后子宫瘢痕妊娠中的应用[J].中华医学杂志,2019,99(23):1838-1840.
- [4]胡红,郑晓红,陈薇.宫腔镜技术在剖宫产术后子宫瘢痕妊娠部位妊娠治疗中的应用效果观察[J].解放军预防医学杂志,2019,37(7):26-27.
- [5]王林林,陈俊雅,杨慧霞,等.妊娠期子宫瘢痕情况与剖宫产术后再次妊娠孕妇发生子宫破裂的相关性[J].中华妇产科杂志,2019,54(6):375-380.
- [6]Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sacculus:an unusual cause of postabortal haemorrhage:a case report [J]. S Afr Med J,1978,53:142-143.
- [7]李凡,袁礼红,周萍.剖宫产术后子宫瘢痕妊娠不同治疗方法的应用价值[J].中国全科医学,2019,22(7):830-833,838.
- [8]Vincent Y. T. Cheung, Local Methotrexate Injection as the First-line Treatment for Cesarean Scar Pregnancy: Review of the Literature [J].JMIG,2015,9(6): 1-6.
- [9]雷莉,赵枫.子宫动脉栓塞术联合清宫术终止瘢痕妊娠的效果观察[J].中国基层医药,2019,26(13):1632-1634.
- [10]王光伟,刘晓菲,王丹丹,杨清.选择性子宫动脉栓塞术联合宫腔镜手术治疗外生型剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 67 例临床分析[J].中华妇产科杂志, 2015,50(8):579-580.
- [11]Timor T,Monteagudo R,Santos K,et al.The diagnosis,treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy [J].Am J Obstet Gynecol, 2012,207:41-44.
- [12]Li YR, Xiao SS, Wan YJ,et al.Analysis of the efficacy of three treatment options for cesarean scar pregnancy management [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(11):2146-2151.