

·血管介入 Vascular intervention·

子宫动脉甲氨蝶呤灌注和栓塞治疗
子宫腺肌病

谢静燕, 王苏征, 陈京芳, 玄英华, 楼文胜, 顾建平

【摘要】 目的 探讨 DSA 引导下经导管子宫动脉内灌注甲氨蝶呤结合子宫动脉栓塞治疗不同类型子宫腺肌病的临床疗效。**方法** 对 33 例根据临床症状、彩色 B 超初筛, 在 Seldinger 方法完成子宫动脉超选择性插管造影, 证实为弥漫型子宫腺肌病和局灶型子宫肌腺病的患者, 用 MTX 50 mg 子宫动脉局部灌注, 并加用 PVA 微球颗粒(直径 350 ~ 560 μm)栓塞治疗。比较两组病例月经量、痛经程度、子宫体积及性激素水平等的术后变化及两组间是否存在差异。**结果** MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞术, 无化疗药物不良反应; 经治疗的全部病例, 月经量减少, 痛经程度减轻。弥漫型子宫肌腺病子宫体积进行性缩小, 与局灶型子宫腺肌病比较, 疗效更为显著($P < 0.05$)。**结论** 微创介入技术和药物相结合的方法可用于弥漫型子宫腺肌病和局灶型子宫腺肌病的治疗, 尤其适宜于弥漫型子宫腺肌病。

【关键词】 子宫腺肌病; 甲氨蝶呤; 局部灌注; 子宫动脉栓塞

中图分类号: R711.71 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2008)-07-0489-04

Uterine arterial methotrexate infusion and embolization in the treatment of uterine adenomyosis XIE Jing-yan, WANG Su-zheng, CHEN Jing-fang, XUAN Ying-hua, LOU Wen-sheng, GU Jian-ping. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

【Abstract】 Objective To study the efficacy of treating different types of uterine adenomyosis with transcatheter local infusion of methotrexate (MTX) combined with uterine arterial embolization under guidance of digital subtraction angiography (DSA). **Methods** 33 cases were primarily screened out according to clinical symptoms and color Doppler and then further diagnosis as diffuse or local adenomyosis were undertaken with super selective uterine arterial angiography. The patients were then treated with uterine arterial local infusion (50 mg MTX) and embolization with PVA microsphere (diameter 450 - 650 μm), individually. Finally, the comparison between the preoperative and postoperative menstruation volumes, the degrees of dysmenorrhea, uterine sizes and the levels of sexual hormones of diffuse and local adenomyosis was carried out. **Results** The uterine arterial local infusion of MTX combined with embolization showed no chemotherapeutic side effects. In all cases, there were decrease of menstruation amount, alleviated dysmenorrhea, reduction of uterine size, and the efficacy was more evident in diffuse adenomyosis ($P < 0.05$). **Conclusions** Micro-invasive interventional technique combined with drug therapy is promising for diffuse and local adenomyosis especially for the former. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 489-492)

【Key words】 Uterine adenomyosis; Methotrexate; Local infusion; Uterine artery embolism

子宫腺肌病(adenomyosis)是指子宫内膜侵入子宫肌壁层, 但未超出子宫体的范围, 多发于育龄女性, 是一种激素依赖性疾病, 可分为弥漫型子宫

腺肌病和局灶型子宫腺肌病, 此类患者常同时合并子宫肌瘤。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是叶酸拮抗物, 强力抑制二氢叶酸还原酶, 对增殖细胞敏感, 能影响细胞核酸代谢而对异常增生的腺体有效^[1], 有达到治疗子宫腺肌病的效果。为进一步探索微创介入技术和药物相结合治疗不同类型子宫腺肌病的疗效, 我院于 2003 年 3 月起应用 DSA 引导下, 经

基金项目: 南京市卫生局临床科研课题(ykk0329)

作者单位: 210006 南京医科大学附属南京第一医院妇产科(谢静燕、王苏征、陈京芳、玄英华); 介入科(楼文胜、顾建平)

通讯作者: 顾建平

导管 MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞(uterine arterial embolization, UAE)的方法,治疗不同类型的子宫腺肌病,取得一定的经验,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2003 年 3 月至 2006 年 6 月,选择我院收治子宫腺肌病患者共 33 例,年龄 27 ~ 43 岁,痛经病史 2 年以上,逐年进行性加重,子宫腺肌病药物治疗无效。术前详细询问病史,包括症状体征(如痛经程度分级、月经量多及持续时间等),血常规(Hb、WBC、Pt)、肝肾功能(ALT、BUN)正常,碘过敏试验阴性,排除血液系统疾病和恶性肿瘤,肿瘤放射免疫标志物测定 CA125 值正常范围,患者知情同意。

1.2 方法

月经周期第 8 天,采用妇科彩色 B 超检查,包括测量子宫体的长、宽、厚;子宫壁的厚度;半定量法测定子宫血液供应和血流图^[2],排除单纯子宫肌瘤。应用 Seldinger 技术经皮穿刺股动脉,插入 4 F 动脉导管至髂内动脉,以 40%碘海醇行髂内动脉及其分支 DSA 造影;经 4 F 导管同轴插入 3 F 微导管,行双侧子宫动脉超选择性插管造影。明确子宫腺肌病诊断后,向双侧子宫动脉内共注入 MTX 50 mg、聚乙烯醇(PVA)颗粒(直径 350 ~ 560 μm ,杭州艾力康医药科技有限公司出品)50 ~ 100 mg 加入 40%碘海醇 50 ~ 100 ml 中,经微导管在电视监视下向双侧子宫动脉内缓慢注入,直至子宫动脉血流明显缓慢。

2 结果

2.1 子宫动脉 DSA 结果

33 例 DSA 结果均显示双侧子宫动脉明显增粗,宫体呈均匀性增大,对比剂浓染(图 1)。①A 组:弥漫型子宫腺肌病(17 例),宫体内有多个椭圆形染色区,对比剂分布不均匀。②B 组:局灶型子宫腺肌病(16 例),宫体内单个类圆形染色区,对比剂分布较均匀,其中 5 例合并有子宫肌瘤之 DSA 征象^[3]。

2.2 实验室检查

治疗后 7 d 化验结果分析,A、B 两组患者血常规 Hb、WBC、Pt,肝肾功能 ALT、BUN,差异无显著性意义,证明 MTX 局部灌注是安全的。术前 Hb 为 (108.3 ± 14.2) g/L,术后 6 个月 Hb 为 (108.9 ± 13.2) g/L,Hb 未见进一步的下降,MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞治疗有效的控制了阴道出血量。

2.3 疗效

所有子宫腺肌病患者治疗前痛经程度的各项评分,两组患者痛经症状有了明显的改善(表 1)。

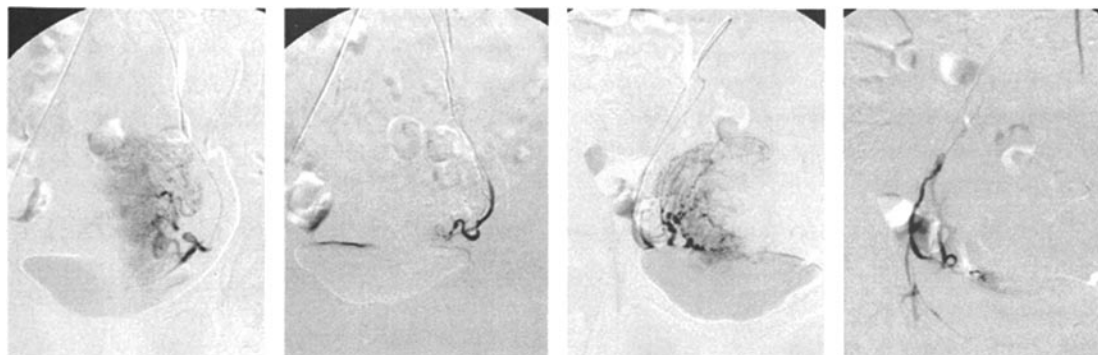
表 1 子宫腺肌病患者灌注 MTX 栓塞治疗 6 个月痛经程度相关指标的对照

类别	痛经程度(分)	影响活动程度(分)	疼痛分级(级)
治疗前	84.33 ± 20.45	73.44 ± 24.65	3.00 ± 1.3
治疗后	10.21 ± 10.01	5.86 ± 8.61	0.75 ± 0.44
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:痛经程度采用国际通用的慢性疼痛分级问卷法^[4]

临床观察 A、B 两组患者表现为不同性质不同程度的下腹痛,A 组以痉挛性疼痛为主,以术后第 1、2 天最为严重,以后逐渐减轻;B 组以持续性钝痛为主,术后第 2 天开始,1 周时疼痛最严重,常需静脉应用镇痛药。1 例因不愿长期服用镇痛药要求手术全子宫切除术(病例示平滑肌细胞透明变性)。

2.4 随访



a 左子宫动脉造影示子宫体体积增大,子宫动脉增粗,对比剂浓染

b 左子宫动脉栓塞术后造影复查示子宫动脉主干存在,远端分支闭塞,对比剂染色消失

c 同一病例右子宫动脉造影示子宫体体积增大,子宫动脉主干增粗,远端分支增多呈网状

d 右子宫动脉栓塞术后造影复查示子宫动脉主干存在,远端分支闭塞

图 1 子宫腺肌症栓塞前后 DSA 图像

2.4.1 B 超随访 治疗后 6 个月进行彩色多普勒超声检查,子宫长度和宽度治疗前后差异有统计学意义,子宫厚度和子宫后壁厚度差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

超选择治疗的局灶型子宫腺肌病病例,病灶所在的后壁厚度明显变薄,5 例合并子宫肌瘤的病例随访 3 个月时,子宫体积变化不明显,但术后 6 个月时,体积已经明显缩小。弥漫型子宫腺肌病均匀增大的子宫,经双侧子宫动脉阻断后,整个子宫体积进行性缩小,术前体积为(208 ± 110) cm^3 ,术后 6 个月减小至(133 ± 51) cm^3 ,疗效显著($P < 0.05$)。

2.4.2 内分泌激素测定 治疗前后卵巢功能的监测结果见表 3。抽取静脉血时间定为 B 超监测的早卵泡期(试剂盒为 Beckman 医学生物公司提供)。

A 组患者在术后 1 个月 E2 有下降的趋势而 FSH 有上升趋势,但差异无统计学意义,术后 6 个

表 2 子宫腺肌病病人治疗前后 6 个月 B 超检查结果比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后 6 个月
长度	70.3 ± 11.6	$61.3 \pm 7.1^{(1)}$
宽度	65.4 ± 14.6	$54.6 \pm 11.2^{(1)}$
厚度	54.3 ± 11.8	$44.5 \pm 8.7^{(2)}$
子宫后壁	34.2 ± 9.1	$26.1 \pm 5.9^{(2)}$

注: $^{(1)}P < 0.05$; $^{(2)}P < 0.01$

月两组患者 E2 和 FSH 值与术前比较差异均无统计学意义。

3 讨论

子宫腺肌病根据其形成机制不同,可分为弥漫型子宫腺肌病和局灶型子宫腺肌病(可合并子宫肌瘤)。前者是指异位的子宫内膜腺体和间质向肌层弥漫侵入并引起周围平滑肌和纤维结缔组织的反

表 3 临床检测有关女性激素($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前		术后随访 1 个月		术后随访 6 个月	
	E2	FSH	E2	FSH	E2	FSH
弥漫型组	66.84 ± 16.88	10.64 ± 3.01	63.69 ± 14.11	12.23 ± 2.96	64.93 ± 17.34	10.87 ± 3.20
病灶型组	65.77 ± 17.23	11.21 ± 2.99	66.57 ± 18.84	10.34 ± 3.01	65.14 ± 16.97	11.65 ± 2.77

应性增生,呈网络状分布,其间散在分布的内膜岛,使子宫呈均匀性增大,肌间常有大小不等的出血囊腔;后者是异位内膜侵入子宫肌层后局灶性浸润生长,使周围的纤维组织及平滑肌肌束高度增生,形成局灶或结节,结节内常有褐色或紫蓝色陈旧出血小囊腔,但无包膜,常同时合并子宫肌瘤。我们在术前采用半定量法彩色多普勒超声初筛结合血管造影确诊的方法进行影像学诊断,不仅提高了诊断的准确性,而且为药物灌注和子宫动脉栓塞时血管的选择奠定了基础,并尽可能减少手术的不良反应,值得临床推广。

子宫动脉栓塞术作为治疗子宫内异位症的微创方法,在国内外已被广泛采用^[5-7]。本组插管栓塞技术成功率为 100%,无手术并发症;缓慢推注,可以使病灶内存留栓塞剂,以期提高中、远期疗效。

MTX 的化学结构与叶酸相似,是一种抗叶酸药,细胞通过还原性叶酸载体途径和叶酸受体途径摄取 MTX^[8]。它对二氢叶酸还原酶有强大而持久的抑制作用,阻止脱氧腺苷酸和嘌呤核苷的合成,影响 DNA 的合成,并干扰 RNA 和蛋白质合成。基础研究显示,MTX 选择性作用于快速增殖的细胞,用于治疗 SD 大鼠子宫内异位症时,可见病灶内膜体变小,腺腔小而圆,腺体分布稀疏或消失,治疗效

果明显^[1]。

使用两者相结合的方法,局灶型子宫腺肌病(或合并子宫肌瘤)超选择供血血管栓塞后,病灶缺血导致凝固、坏死、溶解、吸收使整个子宫体积缩小,并使子宫动脉供应病灶的终末支管腔封闭或受压变窄,使总体血流灌注量减少而不能恢复原来的水平;弥漫型子宫腺肌病双侧子宫动脉栓塞后,子宫反应性收缩,终末血管的解剖位置使这些部位的血流阻断,长时间的缺血缺氧使血管受损不可逆而不能复通或极少复通,造成异位于子宫肌层的内膜腺体缺血缺氧而坏死,子宫体积进行性缩小,较局灶型子宫腺肌病更为明显。

在整个临床观察过程中,我们特别注意手术并发症的随访。A 组患者接受手术以后随时间延长,下腹痛逐渐减轻;由于子宫肌瘤假包膜的存在,凝固坏死液化,组织肿胀吸收较慢。B 组患者出现长时间的下腹部胀痛,需要服用镇痛药。同时我们分别检测接受栓塞当月及 6 个月后患者卵巢功能,是否会由于化疗药物及栓塞缺血影响排卵,结果 A 组患者在术后 1 个月 E2 有下降趋势而 FSH 有上升趋势,但差异无统计学意义,术后 6 个月 2 组患者 E2、FSH 与术前比较差异无统计学意义。说明不能排除 MTX 在推注时会出现药物反流现象,造成卵巢功能

一过性损伤。随着 MTX 在体内的代谢, 损伤 DNA 在所用剂量范围内有修复趋势, 达到最终自身修复的结果^[9]。

综上所述, DSA 引导下经导管 MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌病, 安全药物剂量下无化疗不良作用, 能有效缓解临床症状。弥漫型子宫腺肌病术后腹痛随时间逐渐减轻, 卵巢功能无明显损伤, 子宫体积进行性缩小, 效果尤为显著。

[参考文献]

- [1] 洪 颖, 胡娅莉, 吕 翔, 等. 氨甲喋呤与米非司酮局部应用治疗子宫内异位症研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16: 751 - 752.
- [2] 刘 萍, 陈春林, 刘丽芳, 等. 子宫腺肌病子宫动脉栓塞治疗前后血流动力学的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37: 536 - 537.
- [3] 刘 萍, 陈春林. 子宫肌瘤血管性介入治疗的新进展[J]. 实用妇产科杂志, 2005, 21: 193.
- [4] 胡洛恒. 疼痛心理学[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 44.
- [5] Rabinocici J. New interventional techniques for adenomyosis[J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2006, 20: 617 - 636.
- [6] 朱 春, 杨 军, 陈向宇, 等. 子宫腺肌病介入治疗初探[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 183 - 185.
- [7] 黄明声, 朱康顺, 李征然, 等. 子宫动脉栓塞对子宫腺肌病患者卵巢功能的影响[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 14 - 16.
- [8] 何晓东. 肿瘤细胞对氨甲喋呤产生耐药生化机制的研究进展[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2005, 26: 222 - 223.
- [9] 杨建一, 彭 云, 李 莉, 等. 用 SCGE 分析甲氨蝶呤对小鼠体内多个组织器官 DNA 损伤作用[J]. 癌变畸变突变, 2005, 17: 298 - 301.

(收稿日期: 2007-11-03)

·消 息·

第十五届国际乳腺病大会暨第三届上海国际乳腺癌论坛消息

第十五届国际乳腺病大会暨第三届上海国际乳腺癌论坛——东方与西方的对将于 2008 年 10 月 23 日至 10 月 26 日在上海商城剧院/波特曼丽嘉酒店举行。国际乳腺病大会是由 1976 年成立的国际乳腺病学会(SIS)发起, 每两年举办一次, 是欧洲和美洲最重要的乳腺病学术活动之一。本次大会是由国际 SIS、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会(CBCS)、复旦大学上海医学院及上海交通大学医学院共同主办。由 Umberto Veronesi、孙燕、沈镇宙和徐光炜教授担任大会荣誉主席, 意大利的 Bruno Salvadori 教授、香港的周永昌教授和中国的邵志敏教授共同担任大会主席, 李亚芬教授担任大会的本地副主席。

本次大会将就乳腺病各领域中的多个课题进行讨论, 包括: 流行病学、基础研究、乳腺成像、乳腺病理学、乳腺外科、新辅助治疗、放射疗法、辅助治疗、辅助药及康复、转移性乳腺癌、新兴疗法与临床试验。目前已有 Umberto Veronesi、Giuseppe Viale、Per Lonning 和 Matti Aapro 等多位专家确认担任大会讲师。

本次大会提交的摘要将由大会的学术委员会评审, 被选中的摘要将刊登在《大会论文集》上, 同时本次大会将举办一系列的学术活动:

- ▲SCI 上刊推荐
- ▲特别课程——“如何在 SCI 期刊上发表文章”
- ▲颁奖典礼
- ▲西部资助计划
- ▲病例研讨

更多详情请访问大会网站 <http://www.2008wcbd.com>

大会秘书处联系方式:

电 话: 86 021 2281 9637*802/800

联系人: 孙小姐 / 许小姐

邮 箱: contact@2008wcbd.com

作者: [谢静燕](#), [王苏征](#), [陈京芳](#), [玄英华](#), [楼文胜](#), [顾建平](#), [XIE Jing-yan](#), [WANG Su-zheng](#), [CHEN Jing-fang](#), [XUAN Ying-hua](#), [LOU Wen-sheng](#), [GU Jian-ping](#)

作者单位: [谢静燕,王苏征,陈京芳,玄英华,XIE Jing-yan,WANG Su-zheng,CHEN Jing-fang,XUAN Ying-hua\(南京医科大学附属南京第一医院妇产科,210006\)](#), [楼文胜,顾建平,LOU Wen-sheng,GU Jian-ping\(南京医科大学附属南京第一医院介入科,210006\)](#)

刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2008, 17(7)

被引用次数: 0次

参考文献(9条)

1. 洪颖, 胡娅莉, 吕翔. 氨甲喋呤与米非司酮局部应用治疗鼠子宫内膜异位症研究[期刊论文]-[中国实用妇科与产科杂志](#) 2000
2. 刘萍, 陈春林, 刘丽芳. 子宫腺肌病子宫动脉栓塞术治疗前后血流动力学的变化[期刊论文]-[中华妇产科杂志](#) 2002
3. 刘萍, 陈春林. 子宫肌瘤血管性介入治疗的新进展[期刊论文]-[实用妇产科杂志](#) 2005
4. 胡洛恒. [疼痛心理学](#) 1999
5. Rabinocici J. [New interventional techniques for adenomyosis](#) 2006
6. 朱春, 杨军, 陈向宇. 子宫腺肌病介入治疗初探[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006
7. 黄明声, 朱康顺, 李征然. 子宫动脉栓塞对子宫腺肌病患者卵巢功能的影响[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006
8. 何晓东. [肿瘤细胞对氨甲喋呤产生耐药生化机制的研究进展](#)[期刊论文]-[国外医学\(临床生物化学与检验学分册\)](#) 2005
9. 杨建一, 彭云, 李莉. 用SCGE分析甲氨蝶呤对小鼠体内多个组织器官DNA损伤作用[期刊论文]-[癌变·畸变·突变](#) 2005

相似文献(3条)

1. 期刊论文 [洪颖](#), [胡娅莉](#), [周重宛](#), [胡志沁](#), [吕翔](#), [周祀乔](#), [黄志勇](#), [张葵](#), [茹彤](#). 甲氨蝶呤局部注射治疗子宫腺肌病研究-[医学研究通讯](#)2003, 32(12)
目的探讨甲氨蝶呤(MTX)局部注射治疗子宫腺肌病的可行性. 方法 20例子宫腺肌病的病人, 每月月经干净3~5天时, 在子宫病灶局部及周围注射MTX50mg, 连续6个月. 治疗前、后行子宫附件阴式B超检查、子宫病灶局部穿刺活检及血常规、肝肾功能、性激素检查, 同时观察临床症状. 结果治疗前与MTX治疗后3个月比较B超测子宫长度、子宫厚度、子宫后壁厚度有显著性差异($P<0.05$); 治疗后6个月比较子宫长度有非常显著性差异($P<0.01$), 子宫厚度、子宫后壁厚度减少有显著性差异($P<0.05$). 治疗前与治疗后Hb、WBC、PC、ALT、BUN、PSH、LH、E、T、P无显著性差异($P>0.05$), 仅PRL在治疗后3个月较治疗前有显著性差异($P<0.05$). 结论局部应用MTX治疗子宫腺肌病将是一个有发展前景的治疗手段.
2. 期刊论文 [洪颖](#), [胡娅莉](#), [周重宛](#), [胡志沁](#), [吕翔](#), [周祀乔](#), [黄志勇](#), [张葵](#), [茹彤](#). 甲氨蝶呤局部注射治疗子宫腺肌病的研究-[中国实用妇科与产科杂志](#)2002, 18(12)
目的探讨甲氨蝶呤(MTX)局部注射治疗子宫腺肌病的可行性. 方法 20例子宫腺肌病的病人, 每月月经干净3~5天时, 在子宫病灶局部及周围注射MTX50mg, 连续6个月. 治疗前、后行子宫附件阴式B超检查、子宫病灶局部穿刺活检及血常规、肝肾功能、性激素检查, 同时观察临床症状. 结果治疗前与MTX治疗后3个月比较B超测子宫长度、子宫厚度、子宫后壁厚度有显著性差异($P<0.05$); 与治疗后6个月比较子宫长度差异有非常显著性意义($P<0.01$), 子宫厚度、子宫后壁厚度减少, 差异有显著性意义($P<0.05$). 治疗前与治疗后Hb、WBC、Pt、ALT、BUN、FSH、LH、E2、T、P差异无显著性意义($P>0.05$), 仅PRL在治疗后3个月较治疗前差异有显著性意义($P<0.05$). 结论局部应用 MTX治疗子宫腺肌病将是一个有发展前景的治疗手段.
3. 期刊论文 [陈京芳](#), [王苏征](#), [董玲燕](#), [谢静燕](#), [顾建平](#), [楼文胜](#). 血管造影下甲氨蝶呤栓塞治疗子宫腺肌病-[中国基层医药](#)2007, 14(3)
目的 探讨血管数字减影术(DSA)下经导管甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)子宫动脉灌注栓塞治疗子宫腺肌病的临床疗效及不良反应. 方法 选择33例经B超确认为子宫腺肌病的患者, 用Selding's方法完成子宫动脉超选择性插管, 造影证实后用MTX 50 mg灌注, 并加用新鲜明胶海绵颗粒(直径1~3 mm)栓塞. 术后观察MTX药物灌注子宫动脉栓塞前后患者月经量、痛经程度、子宫体积及性激素水平等的变化. 结果 MTX灌注子宫动脉栓塞术无不良反应; 经治疗的33例, 插管栓塞成功率100%, 月经量减少, 痛经疼痛程度减轻, 子宫体积明显缩小. 结论 微创介入技术和药物相结合治疗子宫腺肌病, 不良反应少, 疗效确切, 为临床提供了一种新的治疗途径.

