

OMNP 很好、很快恢复;而长时间受压后神经会发生轴索损伤、神经变性等不可逆改变,出现完全性 OMNP,此时再施行手术,则影响术后功能恢复。且早期治疗往往可避免 SAH 造成更严重的神经功能缺失甚至危及生命,尤其是先有眶周疼痛,后出现孤立性 OMNP 者,应提高警惕,及时诊治。虽然本组样本量少,但随着生活水平的提高,介入材料突飞猛进的发展,血管内治疗技术日益成熟,对于未破裂 PComA 致 OMNP,血管内治疗可更有效、更快且完全恢复动眼神经功能,提高患者生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Leivo S, Hernesniemi J, Luukkonen M, et al. Early surgery improves the cure of aneurysm-induced oculomotor palsy [J]. Surg Neurol, 1996, 45: 430 - 434.
- [2] Giombini S, Ferraresi S, Pluchino F. Reversal of oculomotor disorders after intracranial aneurysm surgery[J]. Acta Neurochir (Wien), 1991, 112: 19 - 24.
- [3] Kassiss SZ, Jouanneau E, Tahon FB, et al. Recovery of third nerve palsy after endovascular treatment of posterior communicating artery aneurysms[J]. Surg Neurol, 2009, 3: 42.
- [4] Birchall D, Khangure MS, McAuliffe W. Resolution of third nerve paresis after endovascular management of aneurysms of the posterior communicating artery[J]. AJNR, 1999, 20: 411 - 413.
- [5] Mavilio N, Pisani R, Rivano C, et al. Recovery of third nerve palsy after endovascular packing of internal carotid-posterior communicating artery aneurysms [J]. Intervent Neuroradiol, 2000, 6: 203 - 209.
- [6] 杨志刚, 刘建民. 单纯网孔支架植入治疗颅内动脉瘤的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 745 - 749.
- [7] 杨明琪, 王 硕, 赵继宗. 不同方法治疗后交通动脉瘤性动眼神经麻痹的临床分析[J]. 北京医学, 2007, 29: 449 - 451.
- [8] Hadas Stiebel-Kalish, Shimon Maimon, Jacob Amsalem, et al. Evolution of oculomotor nerve paresis after endovascular coiling of posterior communicating artery aneurysms: a neuro-ophthalmological perspective[J]. Neurosurgery, 2003, 53: 1268 - 1273.

(收稿日期:2010-02-10)

·临床研究 Clinical research·

不同剂量 MTX 经动脉灌注治疗切口妊娠疗效的分析

顾伟瑾, 王海云, 万 军, 张 磊, 王 颖, 王 玮, 季 芳, 纪莉华

【摘要】 目的 探讨剖宫产后切口瘢痕妊娠经子宫动脉灌注 MTX 的有效剂量。**方法** 孕周在 5~9 周的 36 例切口瘢痕妊娠,经两侧子宫动脉灌注 MTX,剂量从 60 mg 起逐渐加至 100、150、200 mg,每一剂量组均为 9 例,灌注后用明胶海绵阻塞两侧子宫动脉直至 DSA 下子宫动脉造影染色消失,3 d 至 1 周内行刮宫术。**结果** 介入术后 1 周内血 β -HCG 和血孕酮的下降速度与 MTX 用量大小存在一定关系。60、200 mg 间差异有统计学意义($P < 0.05$),100、150 mg 组间差异无统计学意义($P < 0.05$)。住院时间 200 mg 组 < 100 、150 mg 组 < 60 mg 组。**结论** 切口妊娠经动脉灌注 MTX 的有效用量建议为 200 mg,介入术后可杀死胚胎,迅速降低血 β -HCG 和血孕酮,缩短住院日期。

【关键词】 剖宫产后切口妊娠;动脉灌注;甲氨蝶呤

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-07-0568-04

Intra-arterial infusion of MTX for the treatment of cesarean scar pregnancy: a comparative study between different doses GU Wei-jin, WANG Hai-yun, WAN Jun, ZHANG Lei, WANG Ying, WANG Wei, JI Fang, JI Li-hua. Department of Interventional Radiology, Jing'an District Central Hospital, Shanghai 200040, China

Corresponding author: GU Wei-jin

【Abstract】 Objective To investigate the effective dose of methotrexate (MTX) via intra-arterial infusion for the treatment of cesarean scar pregnancy. **Methods** Thirty-six cases of incisional scar pregnancy at the gestational age of 5 - 9 weeks received bilateral uterine arterial infusion of MTX. According

作者单位:200040 上海市静安区中心医院介入科
通信作者:顾伟瑾

to the dose of MTX used, the patients were randomly and equally divided into four groups with MTX dose of 60, 100, 150 and 200 mg respectively. After the perfusion was completed the embolization of both uterine arteries with Gelfoam was carried out until the uterine arteries were no longer visualized on DSA. Uterine curettage was conducted within 1 – 7 days after the treatment. **Results** In one week after the procedure, the difference in the decreasing rate of serum β -HCG and progesterone between group 60 mg and group 200 mg was of statistical significance ($P < 0.05$). While a certain relationship existed between the MTX dose and the decreasing rate of serum β -HCG as well as progesterone in both group 100 mg and group 150 mg, but the difference was of no statistical significance ($P > 0.05$). The hospitalization days of group 60 mg was the longest, while that of group 200 mg was the shortest. **Conclusion** The recommended dose of MTX used via intra-arterial infusion in treating cesarean scar pregnancy is 200 mg. The interventional procedure can kill the embryo tissue and quickly lower the serum β -HCG and progesterone levels, it can also shorten the patient's hospitalization time. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 568-571)

【Key words】 uterine scar pregnancy; cesarean section pregnancy; arterial infusion; methotrexate

随着介入技术的日益成熟,MTX 越来越多地被选择用于切口妊娠的动脉灌注治疗。作为抗代谢类的药物,MTX 对阻止胚胎的生长作用肯定,但 MTX 有着化疗药物的较大的毒性,所以探讨 MTX 的有效剂量和安全性显得尤为重要。我院 2006 年 10 月 – 2009 年 6 月对 36 例切口瘢痕妊娠患者应用 MTX 进行了动脉灌注治疗,本文就 MTX 的不同使用剂量及疗效进行分析,报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

一般资料:36 例患者,年龄 22 ~ 43 周岁,体重 48 ~ 55 kg,平均 51 kg。所有患者均有剖宫产史,剖宫产距本次切口妊娠发病时间在术后 2 个月 ~ 8 年。既往孕次为 1 ~ 5 次,其中 2 次剖宫产史 1 例。

临床表现:36 例患者均有停经史,停经时间在 32 ~ 63 d。其中 34 例有不规则的阴道出血,出血时间为数小时至数天,最长出血时间为 18 d。大量出血 1 例(出血量大于 500 ml),介入术前已行静脉药物流产无效者 5 例。

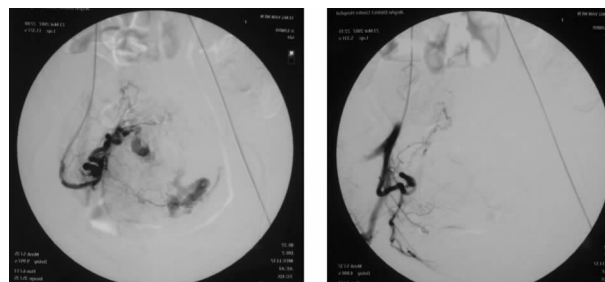
实验室检查:介入术前所有患者血 β -hCG 升高(1 956 ~ 250 000 u/L),血孕酮升高(25.07 ~ 134.47 nmol/L 间)。

超声特征:①宫内妊娠孕囊均位于子宫下段前壁切口处,呈无回声区或混合回声区,最大孕囊 81 mm × 53 mm × 53 mm、最小孕囊 7 mm × 7 mm × 8 mm,部分病灶内见胚芽组织,1 例为双孕囊。②原始胎盘覆盖切口,部分达子宫内口。③27 例孕囊周边血流丰富,1 例不丰富。④孕囊外缘距浆膜层 2 ~ 9 mm。⑤切口处可见混合血块。⑥宫腔内可伴积液。⑦盆腔内可伴积液。⑧部分见胚芽、胎心搏动^[1]。

本研究从动脉内灌注 MTX 60 mg 开始,根据血 β -hCG 和孕酮的下降速度逐渐将 MTX 的用量从 60 mg 加至 100、150、200 mg,共收集了 36 例患者,其中每 9 例为 1 个剂量级别。介入术前经静脉滴注碳酸氢钠 125 ml,术后 3 d 每日经静脉滴注碳酸氢钠 125 ml;术后第 2 天起每日肌肉注射四氢叶酸 50 mg × 3 d。

1.2 方法

1.2.1 操作方法 在常规消毒铺巾后取右腹股沟处,用 Seldinger 技术穿刺股动脉,引入导管鞘。选用 4、5 F Cobra 导管经两侧髂总动脉、髂内动脉到子宫动脉作子宫动脉造影,证实造影导管位于子宫动脉内,部分病例可见宫内出血灶。造影后分别经两侧子宫动脉内灌注 MTX(总量在 60 ~ 200 mg),然后将明胶海绵胶约 125 mg 与稀释后的对比剂混悬,在透视监视下缓慢注入进行栓塞,直至子宫体造影染色基本消失为止,必要时以明胶海绵条补充栓塞,最后作髂内动脉造影,证实子宫动脉分支消失(图 1)。



a 动脉期宫体内见出血

b 栓塞后子宫动脉及其分支未显影,出血消失

图 1 栓塞前后出血情况

介入灌注 MTX 后,如血 β -hCG、血孕酮迅速下降、超声显像图内胚胎不再增大者,介入术后 3 ~ 7 d

内行超声引导下刮宫术。

1.2.2 疗效判断

1.2.2.1 治愈:主要观察指标——妊娠终止,血 β -hCG 迅速下降乃至正常,血孕酮正常,超声显像图内胚胎不再增大或胚胎消失,清宫术出血量小于 20 ml。半年内月经恢复正常。无严重化疗后不良反应。

1.2.2.2 治疗有效:血 β -hCG 下降但未达到正常水平,瘢痕处包块无变化,需肌内或孕囊内补充注射 MTX。

1.2.2.3 治疗失败:血 β -hCG 下降后又上升或持续上升;瘢痕处包块增大需要其他手术治疗,或介入术后发生大出血。

2 结果

2.1 止血情况

36 例患者均采用了明胶海绵栓塞,35 例止血效果明显。其中 30 例术后立即停止出血;仅有少量出血,第 2 天停止出血的有 5 例,1 例于介入术后第 5 天又出现较多出血接受子宫楔形切除。

2.2 激素改变

由于动脉灌注 MTX 的量并不相同,观察介入术后第 3 天,200 mg 组中 9 例患者血 β -hCG 和血孕酮迅速下降;100 ~ 150 mg 组中 18 例下降;60 mg 组中 2 例下降速度缓慢,1 例缓慢上升,6 例下降(图 2)。

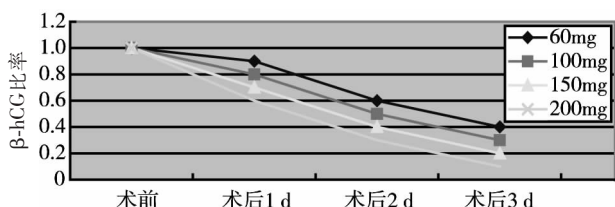


图 2 使用 MTX 动脉灌注血 β -hCG 的下降速度

2.3 经 B 超检查

2.3.1 平均孕囊径线(23.36 ± 8.36) mm,膀胱和孕囊之间(切口瘢痕)厚度(4.28 ± 1.45) mm,血流阻力指数平均 0.41 ± 0.1 ,各组无差异。各组介入后 1 ~ 3 d 随访 B 超检查,孕囊大小、子宫切口瘢痕厚度与用药前比较无差异,血流指数明显小于术前。

2.3.2 其他指标 33 例实验室检查血 β -hCG 和血孕酮下降的患者,超声随访宫内妊娠胚胎停止增大或胎心消失,介入术后 1 周内行清宫术,出血量 90% < 10 ml,仅 1 例达到 40 ml。

2.4 疗效

9 例 MTX 灌注量 200 mg 者疗效肯定,介入术后 24 ~ 72 h 内血 β -hCG 和血孕酮值下降迅速,幅

度大于 90%,超声随访胚胎死亡,周边血流明显减少;9 例 MTX 灌注量 60 mg 者,有 3 例再次接受了孕囊内注射 MTX 50 mg,其中的 2 例介入后血 β -hCG 和血孕酮下降速度缓慢,200 mg 组与 60 mg 组间 β -hCG 下降速率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。60 mg 组超声随访 2 例胚胎增大,周边仍有血流存在;1 例血 β -hCG 和血孕酮值不降反升。100、150 mg 组的 18 例血 β -hCG 和血孕酮值下降速度中等,两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。超声随访胚胎亦死亡。

2.5 对卵巢功能影响

36 例采用子宫动脉栓塞加刮宫的妇女,在术后 1 个月检测血清 FSH、LH 和 E2 分别为 (9.20 ± 3.02) u/ml、(10.93 ± 6.88) u/ml 和 (739.32 ± 310.29) pmol/L。其激素水平和卵泡期相似。转经时间(36.7 ± 16.7) d,各组差异无统计学意义。

2.6 住院时间

60 mg 组(21.0 ± 3.3) d、100 mg 组(18.0 ± 4.2) d、150 mg 组(12.0 ± 3.6) d、200 mg 组(7.9 ± 0.5) d。4 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 200 mg 组住院时间最短。

2.7 不良反应

所有患者均未出现化疗后不良反应。

3 讨论

3.1 近年来随着剖宫产手术的增多,子宫切口瘢痕妊娠的发生率逐年上升。有报道瘢痕妊娠的发生率为 1 : 1 800 和 1 : 2 216^[2-3]。大多数报道认为既往剖宫产次数不影响瘢痕妊娠的发生率^[4]。子宫动脉栓塞术(UAE)是经两侧子宫动脉灌注化疗药物(如 MTX 或 5-Fu 等),然后用明胶海绵颗粒注入子宫动脉,栓塞子宫动脉,并迅速导致循环内的血小板凝集,形成血栓。由于是通过子宫动脉直接给药,药物直接进入胚胎内血管,具有生物活性的游离药物浓度较高,药物效价可提高 2 ~ 22 倍。Maurer 等^[5]报道经供血动脉灌注后,靶器官边缘组织的药物浓度为全身化疗的 9 ~ 68 倍,子宫内药物瞬间可达峰值。同时在栓塞子宫动脉后,迅速减少了靶器官的血流量,使得靶器官的药物浓度在较长时间保持较其他部位高 13 ~ 15 倍。同时,靶器官的首过提取及首过代谢作用,减轻了化疗药物的毒性反应,较静脉给药毒性大大减少。

3.2 在子宫动脉灌注 MTX 后的再行子宫动脉的栓塞更阻断了胚胎的血供,进一步使胚胎缺血缺氧、

变性坏死,加速了胚胎的死亡。由于从末梢处开始栓塞及至主干,闭塞了整个动脉管腔但并不破坏毛细血管网,而作为栓塞物的明胶海绵是一种短效栓塞剂,一般在 1 个月左右溶解。介入栓塞后 14 ~ 21 d 血栓开始吸收,3 个月后吸收完全。因此本研究组在介入术后 3 ~ 7 d 行清宫术是安全的,可降低大出血的风险^[6]。

3.3 观察发现患者血 β -hCG 和血孕酮下降幅度及超声随访宫内胚胎存活与否与 MTX 的用量有关联。MTX 是抗代谢类的化疗药^[7],可透过胎盘,对阻止滋养细胞生长作用肯定。血 β -hCG 的监测是治疗成功与否的重要预测因子^[8]。本研究 MTX 的用量分为 60、100、150 和 200 mg 4 组,患者的血 β -hCG 和孕酮下降幅度呈剂量相关。使用 200 mg 组的 9 例患者介入术后第 3 天血 β -hCG 和血孕酮下降幅度可达 90%,胚胎迅速死亡,大大缩短了治疗的周期,住院日期为最短。

3.4 MTX 作为化疗药物终止妊娠的治疗作用确切,但其不良反应同样不容忽视。由于 MTX 的大剂量疗法每次使用量可达 1 000 ~ 5 000 mg,因此,本研究组最大剂量虽为 200 mg,仍属于常规安全使用剂量范围。术后水化和尿液碱化可有效预防 MTX 对肾脏的损伤。亚叶酸是有效解毒剂,具有叶酸的药理作用,治疗过程中起着中和 MTX 毒性的功能。本研究组对每组病例都进行了预防性的水化以及给予碳酸氢钠碱化尿液和亚叶酸钙抗毒治疗,保证了患者的安全,因此所有病例均未发生化疗反应。

3.5 本研究组针对的是孕周在 5 ~ 9 周的患者。我们建议:对于孕周大于 60 d 者,因为其胚胎已经较大,更深的植于切口处,血供变得更为丰富、或者是虽然孕周较小,但超声检查切口距浆膜层厚度 < 4 mm 患者,应该选用 MTX 200 mg 或以上剂量灌注,以保证胚胎能够迅速彻底死亡,以减少大出血和降低子宫穿孔的可能。我院切口瘢痕妊娠接受介入治疗的 60 mg 组和 200 mg 组,实验室检查介入术后血 β -hCG 和血孕酮下降速度不同,差异有统计学意义。100 mg 组和 150 mg 组,实验室检查血 β -hCG 和血孕酮下降速度中等,虽然没有统计学的差异,但是由于血 β -hCG 和血孕酮下降速度较缓慢,胚胎不能迅速死亡,因此 100 和 150 mg 组患者病程延长,住

院日比 200 mg 组长。

3.6 介入后 B 超检查表明子宫切口瘢痕处的血流虽被阻断,但各组的切口瘢痕的厚度和术前没改变,还是很薄。所以介入术后若再行清宫术必须在 B 超监护下进行,尤其是距浆膜层厚度 < 4 mm 者,术中要注意负压压力和操作方式,切忌盲目搔刮,避免子宫穿孔。

3.7 由于 MTX 药物吸收相半衰期($t_{1/2\alpha}$)为 1 h,排泄相半衰期($t_{1/2\beta}$)为 10 ~ 13 h,对胚胎影响需要一个过程,因此只要在介入后 72 h 内血 β -hCG 和血孕酮下降速度较介入前下降 70%,超声检查孕囊不再增大,孕囊周围血供减少者若及时接受清宫均可获得很好的疗效。

介入治疗是采用双侧子宫动脉灌注化疗药物迅速杀死胚胎,栓塞双侧子宫动脉切断胚胎血供,从而终止妊娠降低大出血的一种有效手段。作为首选药物,MTX 具有疗效肯定不良反应小的优点。一次性经动脉灌注不同剂量的 MTX,对于减少出血风险、防止子宫穿孔、缩短治疗周期,减少住院天数存在明显的差异。

[参考文献]

- [1] Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, et al. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 53: 243 - 247.
- [2] Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21: 220 - 227.
- [3] Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23: 247 - 253.
- [4] 闻 喆,等. 剖宫产术后子宫疤痕妊娠的诊治进展[J]. 生殖与避孕, 2008, 28: 236 - 239.
- [5] Maurer CA, Borner M, Buchler MW. Regional chemotherapy of gastro-intestinal cancer[J]. Dig Surg, 1977, 14: 9 - 22.
- [6] 谭海平. 子宫切口瘢痕妊娠 30 例临床分析[J]. 医学临床研究, 2008, 25: 1457 - 1458.
- [7] 吕美雅. 子宫动脉灌注甲氨蝶呤加栓塞术治疗子宫疤痕妊娠[J]. 中国计划生育学杂志, 2008, 16: 240 - 241.
- [8] 金 力,等. 剖宫产术后疤痕妊娠的早期诊断与治疗[J]. 生殖与避孕, 2005, 10: 630 - 634.

(收稿日期:2009-12-28)