

• 临床研究 Clinical research •

氨甲蝶呤与氟尿嘧啶在介入治疗剖宫产后
子宫切口妊娠中的疗效对比

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

【摘要】 目的 比较剖宫产后切口妊娠介入治疗中氨甲蝶呤(MTX)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)的疗效。**方法** 将 2007 年至 2010 年收治的 92 例剖宫产后子宫切口妊娠患者随机分成两组, MTX 组 46 例, 给予 MTX 60 ~ 200 mg 子宫动脉内灌注和灌注后栓塞; 5-FU 组 46 例, 给予 5-FU 1 000 ~ 1 250 mg 子宫动脉内灌注和灌注后栓塞, 比较两种药物对剖宫产后切口妊娠的疗效。介入术后第 1、2、3 天连续复查患者血 β 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)和孕酮, 并随访 3 个月。**结果** MTX 组痊愈率 97.2%, 5-FU 组痊愈率 100%, 两组间疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 MTX 组和 5-FU 组, 分别有 40 例和 38 例第 1 ~ 3 天血 β -hCG 和孕酮水平迅速下降, 下降幅度为 50% ~ 80%, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均于手术当日出现腹痛, MTX 组和 5-FU 组分别有 3 例和 2 例术后出现轻度恶心、呕吐, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后随访中, 两组月经恢复时间、激素水平无显著差别。**结论** 两种药物在剖宫产后切口妊娠介入治疗中的疗效相似。

【关键词】 切口妊娠; 剖宫产; 氨甲蝶呤; 氟尿嘧啶

中图分类号: R714.22 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2012)-04-0327-04

The clinical efficacy of methotrexate and 5-fluorouracil in the interventional treatment of uterine incisional pregnancy after cesarean section: a comparative study ZHANG Lei, GU Wei-jin, WAN Jun, JI Li-hua, WANG Hai-yun, WANG Ying, JI Fang, CHEN Qing. Department of Interventional Radiology, Jing'an Branch of Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: GU Wei-jin, E-mail: guweijin0704@163.com

【Abstract】 Objective To compare the interventional therapeutic efficacy of methotrexate (MTX) with that of 5-fluorouracil(5-FU) in treating uterine incisional pregnancy after cesarean section. **Methods** A total of 92 patients with uterine incisional pregnancy after cesarean section, who were admitted to the hospital during the period from 2007 to 2010, were randomly divided into two groups: group MTX and group 5-FU. Patients in group MTX ($n = 46$) received intra-arterial infusion of MTX (60 - 200)mg, which was followed by arterial embolization. Patients in group 5-FU ($n = 46$) received intra-arterial infusion of 5-FU (1 000 - 1 250)mg, which was followed by arterial embolization. After the treatment the serum β -HCG and progesterone levels were determined daily for three succeeding days. The patients were followed up for three months. The clinical results were compared between the two groups. **Results** The cure rates in group MTX and group 5-FU were 97.2% and 100%, respectively. No significant difference in cure rate existed between the two groups ($P > 0.05$). A rapid fall in the serum β -HCG and progesterone levels within 1 - 3 days after the treatment were detected in 40 cases of group MTX and 38 cases of group 5-FU, and the decreasing extent was over 50% - 80%, but the difference between the two groups was not significant ($P > 0.05$). At the operation day, all patients of both groups had abdominal pain, and three patients in group MTX and 2 patients in 5-FU group had nausea and vomiting, but the difference between the two groups was not significant ($P > 0.05$). During the follow-up period, no significant difference in the recovery time of the

mental cycle and the hormone levels were found between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion For the interventional treatment of uterine incisional pregnancy after cesarean section, the use of MTX has

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.04.016

作者单位: 200040 上海 复旦大学附属华山医院静安分院介入科(张磊、顾伟瑾、万军、纪莉华、王颖、季芳、陈庆); 上海同济大学附属第一妇婴保健院(王海云)

通信作者: 顾伟瑾 E-mail: guweijin0704@163.com

the same clinical efficacy as the use of 5-FU does.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 327-330)

【Key words】 incisional pregnancy; cesarean section; methotrexate; 5-fluorouracil

近年来随着剖宫产日益增多,剖宫产后切口瘢痕妊娠的发病率明显上升。为了寻找临床疗效满意且不良反应较少的药物,我院对 92 例剖宫产后切口妊娠患者采用氨甲蝶呤(MTX)或 5-氟尿嘧啶(5-FU)进行动脉内灌注治疗,并对两种药物的疗效和安全性进行比较。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年至 2010 年 92 例剖宫产后子宫切口瘢痕妊娠患者,年龄 21 ~ 43 岁,平均 (32.91 ± 4.76) 岁;孕周 5 ~ 10 周,平均 (6.9 ± 1.06) 周;分娩次数 1 ~ 2 次,平均 (1.08 ± 0.28) 。既往流产次数最多 5 次,平均 (1.1 ± 0.9) 次。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。其中 2 次剖宫产史 1 例,剖宫产术后有人工流产史占 6.25%。

92 例患者均有停经史,停经在 32 ~ 63 d。其中 85 例有不规则阴道出血,出血时间为数小时至数天不等,最长为 31 d。大量出血 1 例(> 500 ml),介入术前已行静脉药流无效者 9 例,其中 1 例为已行静脉药流无效穿刺孕囊注射 MTX 50 mg 后出血。

1.2 病例选择标准

1.2.1 入组标准 既往有剖宫产史的育龄女性;有明确的停经史;经 B 超检查确诊胚胎着床部位在剖宫产后切口处;胚胎存活或死亡者;孕周小于 15 周者;血中 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)和血孕酮增高;患者知情同意。

1.2.2 排除标准 滋养叶细胞疾病、异位妊娠。

1.3 病例分组

92 例患者按计算机随机表以患者就诊序列排序随机分成两组,进行动脉灌注介入治疗。氨甲蝶呤(MTX)组 46 例,给予 MTX 60 ~ 200 mg 子宫动脉内灌注,5-氟尿嘧啶(5-FU)组 46 例,给予 5-FU 1 000 ~ 1 250 mg 子宫动脉内灌注。两组患者均在 24 ~ 120 h 内行刮宫术。

1.4 实验室及超声检查

介入术前所有患者血 β -HCG 升高 $(1\ 956 \sim 508\ 990\ \text{mu/ml})$,血孕酮升高 $(7.91 \sim 51.08\ \text{ng/ml})$ 。

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 \times 53 mm \times 53 mm,最小孕囊 7 mm \times 7 mm \times 8 mm,1 例为双孕囊;②原始胎盘覆盖切口,部分达子宫内口;③91 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、心脏搏动。

1.5 治疗方法

Seldinger 技术穿刺股动脉,引入导管鞘,行子宫动脉造影(图 1)。MTX 组经两侧子宫动脉内灌注 MTX 60 ~ 200 mg,5-FU 组经两侧子宫动脉内灌注 5-FU 1 000 ~ 1 250 mg,然后都用明胶海绵胶约 125 mg 和对比剂混悬栓塞,直至子宫体染色基本消失为止,必要时以明胶海绵条补充栓塞,最后行髂内动脉造影,证实子宫动脉分支消失(图 2)。

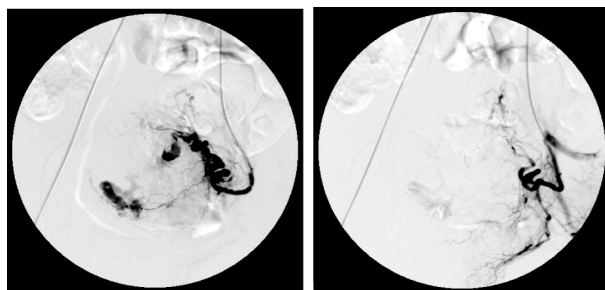


图 1 左侧子宫动脉造影 图 2 经动脉灌注药物和用明胶海绵栓塞后子宫动脉分支消失,宫腔内出血灶不再显示

MTX 组术前经静脉滴注碳酸氢钠 125 ml,术后滴注 125 ml 每日 1 次,共 2 d,术后第 2 天肌肉注射四氢叶酸 50 mg 每日 1 次,共 3 d。5-FU 组灌注化疗药前经动脉内灌注四氢叶醇 300 ml。两组术后第 1、2 天患者均有不同程度腹痛,给予对症治疗,一般予盐酸布桂嗪(强痛定)100 mg 或盐酸吗啡 10 mg 肌肉注射即可。介入治疗后 24 ~ 120 h 内,血 β -HCG 和血孕酮迅速下降 $> 50\%$,超声显像图内胚胎血供明显减少或消失者,即行刮宫术^[1]。

1.6 疗效及安全性评价标准

治愈标准:妊娠终止,血 β -HCG 迅速下降乃至正常,血孕酮正常,清宫术出血量小于 20 ml。半年内月经恢复正常^[2]。无严重化疗后不良反应,超声显像图内胚胎不再增大或胚胎消失。

治疗失败标准: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,甚至接受子宫切除手术。

2 结果

2.1 临床疗效评价

MTX 组痊愈率 97.2%。子宫动脉内灌注 MTX 60 mg 者中,1 例术后第 5 天因出现较多出血接受子宫楔形切除。5-FU 组痊愈率 100%。两组间疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 实验室指标评价

介入术后第 1、2、3 天连续复查患者血 β -hCG 和孕酮。

在 MTX 组,40 例 MTX 用量为 100 ~ 200 mg 者,第 1 ~ 3 天血 β -hCG 和孕酮迅速下降,下降幅度为 50% ~ 80%;6 例 MTX 用量为 60 mg 者中,3 例第 1 ~ 3 天血 β -hCG 和孕酮下降幅度为 50%,2 例 < 50%,1 例不降。

在 5-FU 组,38 例 5-FU 用量为 1 250 mg 者,第 1 ~ 3 天血 β -hCG 和孕酮大幅下降,下降幅度为 50% ~ 80%;8 例 5-FU 用量为 1 000 mg 者中,7 例第 1 ~ 3 天血 β -hCG 和孕酮下降幅度为 50% ~ 80%,1 例 < 50%。

血 β -hCG 和孕酮下降速率两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应

两组患者均于手术当日出现腹痛,MTX 组和 5-FU 组分别有 3 例和 2 例术后出现轻度恶心、呕吐,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。除轻度消化道症状外,治疗前后两组均未出现其他不良反应,手术后第 2 天消化道症状消失。

2.4 随访

术后随访 3 个月,除 1 例子宫切除者外,所有患者均恢复月经,超声检查子宫复原良好。术后 1 个月检测血清激素水平和卵泡期相似。

3 讨论

应用介入手段通过子宫动脉灌注 MTX 或 5-FU 可迅速杀死胚胎,阻止胚胎继续生长。在子宫动脉灌注 MTX 或 5-FU 后再行子宫动脉栓塞,局部血小板迅速凝集,形成血栓,可降低患者的出血风险,阻断胚胎血供,使胚胎缺血缺氧、变性坏死,导致胚胎死亡。

MTX 和 5-FU 都是作用于细胞 S 期的药物,四氢叶酸是它们的共同辅酶。作为体内合成嘌呤核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸重要辅酶的四氢叶酸,既是

MTX 的解救剂又是 5-FU 的增效剂。药代动力学显示,MTX 与 5-FU 间可相互影响各自的生物活性,MTX 使用 4 ~ 6 h 后再给予 5-FU,可有协同作用。另外,先给予四氢叶酸,再给予 5-FU 可增加其疗效。当大剂量应用 MTX 时,由于亚叶酸钙具有叶酸的药理作用^[3],不会被二氢叶酸还原酶抑制剂所阻滞,当介入术 MTX 用量较大时,术后的应用可有效的作为抗叶酸的药物对抗 MTX 的毒性。因此,无论是用 MTX 还是 5-FU,正确的序贯和恰当的给予辅酶四氢叶酸,都能有效的阻止胚胎生长,减低毒性,终止妊娠。

滋养叶细胞对 MTX 高度敏感,妊娠时滋养细胞极其活跃,MTX 对其的抑制作用更强^[4]。作为叶酸还原酶抑制剂的 MTX 可抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸,干扰 DNA 合成和分裂,从而导致胚胎死亡。应用 MTX 后,即使滋养叶细胞内的叶酸在无活性的氧化状态下仍有积聚,但细胞内的胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成受到抑制,致使滋养细胞死亡。采用介入手段在动脉内灌注 MTX,使绒毛变性坏死,妊娠部位的血管数量减少,血管内阻力增高,胚胎因缺血、缺氧而死亡。

较大剂量的 5-FU 可作用于绒毛膜上皮,抑制滋养细胞繁殖。5-FU 在体内先转变为 5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,后者抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸,从而抑制 DNA 的生物合成。此外,通过阻止尿嘧啶和乳清酸掺入 RNA,达到抑制 RNA 合成的作用,加速了胚胎的死亡,达到终止妊娠减少出血的目的。

本组病例中,无论 MTX 组还是 5-FU 组,绝大多数都安全有效地达到了杀胚的预期目的。两组在住院周期、 β -hCG 和孕酮下降速率、清宫时出血量、术后的不良反应都没有显著差别。分析结果,除 1 例因 MTX 灌注量较低出现介入术后大出血接受子宫外科手术外,两组间疗效差异无统计学意义^[5]。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, et al. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 53: 243 - 247.
- [3] 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.
- [4] Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar[J]. Fertil Steril 1997, 67: 398 - 400.
- [5] 顾伟瑾, 王海云, 万 军. 不同剂量 MTX 经动脉灌注治疗切

口妊娠疗效的分析 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 568 - 571.

(收稿日期: 2011-08-16)

(本文编辑: 侯虹鲁)

·临床研究 Clinical research·

过伸复位联合单侧入路的椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折

魏新建, 纪向辉, 曹 飞, 张福华

【摘要】 目的 观察过伸复位联合单侧入路的经皮椎体成形术(PVP)治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的效果。**方法** 术前牵引垫枕,术中利用骨科手术床行过伸复位,再行 PVP 治疗。在术前、术后 3 d、术后 12 个月随访时进行疼痛视觉评分(VAS),计算术前、术后压缩椎体高度恢复率。**结果** 16 例 20 个椎体操作成功,骨水泥向椎体前方渗漏 5 例,侧方渗漏 2 例,向椎间盘内渗漏 2 例,无椎体后方渗漏。VAS 评分由术前 8.5 ± 1.2 降低至 2.5 ± 1.4 ,骨折椎体高度恢复率为 $(40.1 \pm 23.5)\%$ 。**结论** 过伸复位联合单侧入路的 PVP 是治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的有效方法。

【关键词】 骨质疏松; 复位; 经皮椎体成形术; 脊柱压缩骨折

中图分类号: R681.53 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2012)-04-0330-04

Over-extending reduction combined with unilateral approach percutaneous vertebroplasty for the treatment of vertebral compression fractures due to osteoporosis WEI Xin-jian, JI Xiang-hui, CAO Fei, ZHANG Fu-hua. Department of Orthopedics, No. 371 Central Hospital of PLA, Xinxiang, Henan Province 453000, China

Corresponding author: WEI Xin-jian, E-mail: wei05591@gmail.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical effect of over-extending reduction combined with percutaneous vertebroplasty (PVP) in treating vertebral compression fractures caused by osteoporosis. **Methods** A total of 16 patients with vertebral compression fractures due to osteoporosis were treated with over-extending reduction by using traction on the operation table, and then PVP through trans-single-pedicular approach was performed on the fractured vertebra. The visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the clinical effectiveness. The preoperative and postoperative heights of the fractured vertebral body were determined, and the vertebral height recovery ratio was calculated. **Results** Technical success was achieved in 20 vertebrae of 16 cases. Bone cement leakage was observed in front of the vertebral body ($n = 5$), in the side of vertebral body ($n = 20$) and within the intervertebral disc ($n = 2$). After the treatment VAS score decreased from preoperative 8.5 ± 1.2 to postoperative 2.5 ± 1.4 . The vertebral height recovery ratio was $(40.1 \pm 23.5)\%$. After the surgery, the VAS score and the vertebral height were significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion** The over-extending reduction combined with PVP through trans-single-pedicular approach is an effective treatment for vertebral compression fractures caused by osteoporosis. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 330-333)

【Key words】 osteoporosis; reduction; percutaneous vertebroplasty; vertebral compression fracture

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.04.017

作者单位: 453000 河南新乡 解放军第 371 中心医院骨科

通信作者: 魏新建 E-mail: wei05591@gmail.com

脊椎是骨质疏松性骨折最好发的部位之一, 已成为危害老年人健康的重要疾病。经皮椎体成