

• 血管介入 Vascular intervention •

不同子宫动脉灌注化疗方案加栓塞术治疗
异位妊娠临床疗效的随机双盲对照研究

李中华, 李晓冰, 岳 琨, 宫卫东, 刘振堂, 吴智群

【摘要】 目的 评估两种不同子宫动脉灌注化疗方案结合栓塞术的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机双盲对照研究, 将 50 例确诊异位妊娠患者随机分为对照组[单纯子宫动脉甲氨蝶呤(MTX)灌注化疗栓塞]和治疗组(子宫动脉 MTX 联合 5-FU 灌注化疗栓塞)。术后在不同时间观察患者血 β -HCG 值, 临床治愈时间, 输卵管通畅率, 并对不良事件进行统计, 比较分析两组间相关数值的差异。**结果** 两组各有 1 例患者剔除出组, 剩余 48 例患者中对照组 1 例治疗失败, 总治愈率为 97.9%。治疗组和对组血 β -HCG 值在治疗主效应、与时间交互作用方面的差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组时间效应差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者临床治愈时间为 (26.74 ± 5.57) d, 治疗组为 (28.57 ± 5.08) d, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组术后输卵管通畅率为 78.9%, 治疗组为 76.2%, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良事件强度均为轻度, 对照组不良事件发生率为 26.1%, 治疗组为 58.3%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 两种介入方法具有相同的临床疗效, 但对照组不良事件发生率较治疗组低, 因此, 宜采用单纯 MTX 灌注化疗栓塞方案治疗异位妊娠。

【关键词】 异位妊娠; 子宫动脉灌注化疗栓塞术; 甲氨蝶呤; 氟尿嘧啶

中图分类号: R714.56 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-05-0397-05

Two kinds of uterine artery perfusion chemotherapy plus embolization for the treatment of ectopic pregnancy: a single center, randomized, double-blind and controlled study LI Zhong-hua, LI Xiao-bing, YUE Kun, GONG Wei-dong, LIU Zhen-tang, WU Zhi-qun. Department of Interventional Radiology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province 710038, China

Corresponding author: WU Zhi-qun, E-mail: tdjrfsk@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of two kinds of uterine artery perfusion chemotherapy plus embolization (UACE) in treating ectopic pregnancy (EP). **Methods** A single center, randomized, double-blind, controlled clinical trial was carried out at authors hospital. A total of 50 cases of EP patients were randomly and equally divided into the study group (perfusion chemotherapy of MTX and 5-FU plus embolization therapy) and the control group (perfusion chemotherapy of pure MTX plus embolization therapy). After UACE, the serum β -HCG value, the clinical healing time and the tubal patency rate were determined at different time, and the adverse events were recorded. The results were statistically analyzed by using t test, and χ^2 test, and the data were compared between the two groups. **Results** One patient in both groups was excluded from the study. In the remaining 48 patients, one patient of the control group failed to respond the treatment, so the overall cure rate was 97.9%. The differences in the main effect of treatment method and the time interaction of the serum β -HCG values between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$), while the difference in the time effect between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical healing time of the study group and the control group was (28.57 ± 5.08) days and (26.74 ± 5.57) days respectively, and no statistically significant difference existed between the two groups ($P > 0.05$). The tubal patency rate of the study group and the control group was 76.2% and 78.9% respectively, and no statistically significant difference existed between the two groups ($P > 0.05$).

The adverse events in both groups were mild, and the occurrence of the adverse events in the study group and the control group was

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.05.007

作者单位: 710038 西安 第四军医大学唐都医院介入放射科
通信作者: 吴智群 E-mail: tdjrfsk@fmmu.edu.cn

58.3% and 26.1% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Two kinds of interventional methods have the same clinical curative effect. However, the incidence of adverse events in the control group is lower than that in the study group. Therefore, in treating ectopic pregnancy perfusion chemotherapy with MTX only is recommend. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 397-401)

[Key words] ectopic pregnancy; uterine artery chemoembolization; methotrexate; 5-fluorouracil

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)又称宫外孕,是妇产科常见病,患病率占所有妊娠总数的 2%左右,并且呈逐年增加趋势。大约 30% EP 患者会发生继发性不孕^[1]。EP 可发生在输卵管、卵巢、腹腔、宫颈等部位,其中 95%发生于输卵管。其常发生破裂出血危及生命,是需要急症处理的急腹症之一^[2]。

近年来,子宫动脉化疗栓塞术(uterine artery chemotherapy and embolization, UACE)治疗 EP 以其安全、有效、不良反应低,可最大限度保留子宫、输卵管解剖结构的完整,从而保存生育能力的优点越来越受到患者的欢迎。但是,国内对 UACE 的方法及适应证的选择尚缺乏统一标准,有些研究认为单用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)灌注加栓塞术^[3-4],妊娠终止率为 91%~100%;有些研究认为 MTX 联合 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)灌注化疗加栓塞^[5],妊娠终止率为 100%;有些研究则认为孕囊直径 < 4.5 cm,单用 MTX,孕囊直径 > 4.5 cm,则加用 5-FU,有效率为 93%^[6]。究竟是单用 MTX 灌注加栓塞术还是联合 5-FU 灌注加栓塞术成为临床亟待解决的问题。国外文献对此也有一些探讨,但均为非随机双盲对照研究^[7-9]。为此,我们设计此临床试验,以期评估两种不同子宫动脉灌注化疗方案结合栓塞术的临床疗效及安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

研究采用入选标准:①符合 EP 诊断:有停经、腹痛、阴道流血等临床症状,血 β -HCG 高于正常值;阴道 B 超提示 EP;②拒绝手术治疗;③签署书面知情同意书。排除标准:①有腹腔出血伴重度出血性休克;②严重心、肝、肾疾患和凝血功能障碍;③其他因素不能配合介入治疗者。剔除标准:①失访患者;②未遵医嘱自行服用其他终止妊娠药物者。研究方案得到我院医学伦理委员会批准。

将 50 例 EP 患者按随机化方法分为对照组和治疗组,年龄分别为 (32.6 ± 12.5) 岁和 (29 ± 13.2) 岁。两组间的年龄、停经时间、血 β -HCG 等指标差

异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中对照组失访者 1 例,共 24 例;治疗组 1 例患者自行口服米非司酮剔除出组,共 24 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用双盲、随机、平行对照研究,对照组灌注药物单用 MTX (广东岭南制药有限公司)80 ~ 120 mg (血清 β -HCG $< 10\,000$ mIU/ml,总灌注量 80 mg, $10\,000 \sim 20\,000$ mIU/ml 之间总灌注量 100 mg, $> 30\,000$ mIU/ml 总灌注量 120 mg)灌注化疗加栓塞术^[10];治疗组灌注药物为 MTX 联合 5-FU(南通精华制药有限公司)0.5 g 灌注化疗加栓塞术,MTX 剂量使用同前。

UACE:局麻下行 Seldinger 法穿刺健侧股动脉,插入 5 F 子宫动脉导管,经超滑导丝引导将导管超选至患侧子宫动脉造影,DSA 采集子宫动脉像显示胚胎组织染色,其中 9 例造影可见对比剂(碘佛醇)明显外溢,将药物分别用生理盐水稀释至 80 ~ 120 ml,缓慢经动脉导管注入患侧子宫动脉,然后用明胶海绵颗粒($0.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm}$)适量进行患侧子宫动脉栓塞,再造影证实胚胎组织染色消失。

两组患者在月经复潮 3 个月后常规行子宫输卵管造影。

两组药品由不参与临床试验的人员统一编码并且按要求配置,经配置后两组药物外观上无差别。试验期间根据已产生的随机分配表分配试验用药物,试验结束后进行揭盲评价指标。

1.2.2 疗效评估指标 ①两组患者均于 UACE 术前及术后第 3 天和 1、2、3、4、5 周复查血 β -HCG 值,直至血 β -HCG 正常。②输卵管通畅,指输卵管完全显示,走行自然连续,在盆腔内呈云雾状均匀弥散。输卵管通而不畅,指输卵管显影可,走行迂曲或断续,有时僵硬或局限性增粗、膨大,对比剂弥散范围较小,欠均匀。输卵管阻塞,指推注对比剂时压力较大,输卵管不显影或部分显影,无对比剂弥散,或远端积水。

1.2.3 安全性评估 收集研究观察过程中所有不良事件,并记录其强度。不良事件分为 3 级。轻度不

适:不影响日常生活工作;中度不适:食欲不振,下腹部隐痛,影响日常生活工作;重度不适:下腹部疼痛,恶心呕吐,明显影响日常生活工作。

1.2.4 疗效标准 有效,指治疗后症状体征消失、包块缩小或无继续增大、无内出血发生、血 β -HCG 恢复正常为临床治愈标准。第 1 次血 β -HCG 恢复正常的时间为临床治愈时间。无效,指治疗 2 周后出现血 β -HCG 不转阴或上升,B 超示包块不缩小或增大,腹痛加重或内出血增多者^[11]。

1.3 统计方法

采用 GraphPad Prism 5.01 软件进行统计分析。组间比较采用重复测量设计资料的方差分析,两组血 β -HCG 恢复天数的统计学分析采用两独立样本的 t 检验,两组输卵管通畅率、不良事件发生率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

如图 1 所示,将每例患者术后 3、7、14、21、28 d 所测量的血 β -HCG 值换算为术前的百分比形式,统计分析采用重复测量设计资料的方法分析。首先对原始数据进行球形检验:检验结果为原始数据不满足球形假设($P < 0.05$),所以应利用球形系数对方差分析的 F 界值校正,校正系数等于 0.321。

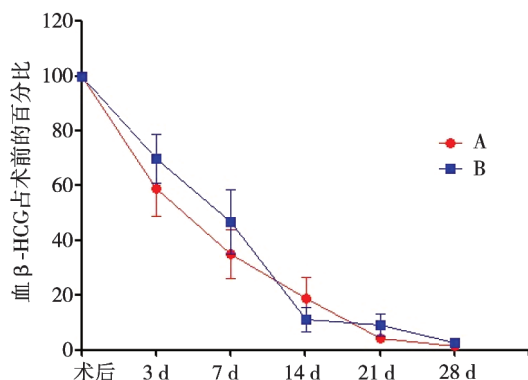


图 1 两组 UACE 术后血 β -HCG 值变化

经过统计分析后,结果表明两种方法治疗效果间的差异无统计学意义($P = 0.597$,表 1),可以认为两种方法的治疗效果相同;由方差分析结果可知观察时间与治疗方法之间不存在交互效应($P = 0.418$),可以认为两种方法的治疗效果随着时间的变化趋势相同;不同观测时间点的血 β -HCG 值较术前下降比率差异有统计学意义($P < 0.05$),说明两种治疗效果都有效(表 2)。

表 1 不同的治疗方法血 β -HCG 较术前下降比率值比较的方差分析

变异来源	自由度	SS	MS	F 值	P 值
截距	1	38.933	38.933	183.679	0.000
组间	1	0.060	0.060	0.284	0.597
误差	47	9.962	0.212		

表 2 观察时间及其与治疗方法交互作用的方差分析

变异来源	自由度	自由度(校正)	SS	MS	F 值	P 值(校正后)
观察时间	5	1.605	38.057	23.711	115.143	0.000
观察时间 \times 治疗方法	5	1.605	0.273	0.170	0.826	0.418
误差	235	75.437	15.534	0.206		

对照组失败 1 例,系术后 10 d 突发大出血,急诊行剖腹探查术,术中盆腔可见大量游离血液,量约 1 000 ml,输卵管壶腹部孕囊破裂,并行输卵管切除术。对照组 1 例失访,治疗组 1 例自行口服米非司酮,均剔除出组,余 48 例患者总治愈率为 97.9%。

2.2 临床治愈时间比较

将两组患者临床治愈时间进行统计,对照组为(26.74 ± 5.57)d,治疗组为(27.57 ± 5.087)d,组间差异无统计学意义($P > 0.05$,图 2)。其中,血 β -HCG 小于 7 000 mIU/ml、在 14 ~ 21 d 恢复正常值者占 93.4%。

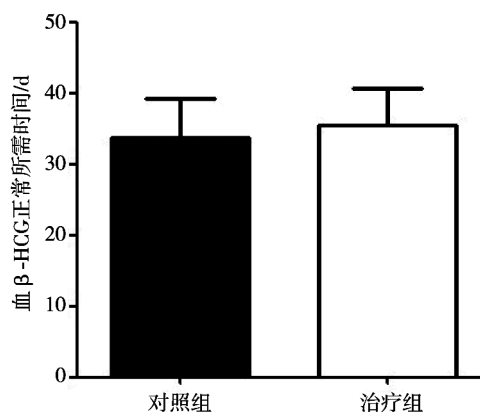


图 2 两组临床治愈时间比较

2.3 绘制术后血 β -HCG 下降曲线

由于两组在不同观察时间点上的治疗效果的差异无统计学意义,故我们仅对对照组 24 例的术后天数与血 β -HCG 较术前下降比率指标进行曲线拟合,得出血 β -HCG 较术前下降的比率值与术后天数的指数函数曲线,见图 3。

曲线回归模型: $Y = 1.032 \times e^{-0.147x}$,模型可决系数 $R^2 = 0.982$,说明模型的拟合效果优良。其中 x 代表术后的天数, Y 代表着随着天数变化术后血 β -HCG 较术前的下降比率,根据曲线回归模型,通过患者的术后天数就可计算出术后血 β -HCG 较术前下降的比率。

2.4 治疗后输卵管造影结果比较

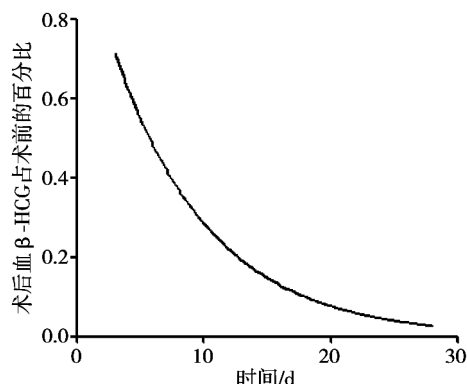


图3 对照组血 β -HCG较术前下降的比率值与术后天数的指数函数曲线

从表3可见,两组共40例患者行子宫输卵管造影检查,输卵管通畅率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.0435, P > 0.05$),总通畅率为77.5%。

表3 两组输卵管通畅率比较(例)

组别	例数	通畅	通而不畅	阻塞	通畅率
对照组	19	15	3	1	78.9%
治疗组	21	16	2	3	76.2%

2.5 不良事件发生率比较

不良事件包括恶心、呕吐、腹痛、肝肾功损伤、口腔溃疡、骨髓抑制,两组均有少数病例出现,且均为轻度不适,给予对症治疗后均在术后3~5d消失。经统计学分析,治疗组不良事件发生率较高($\chi^2 = 4.996, P < 0.05$)(表4)。

表4 两组不良事件比较(例)

组别	例数	胃肠道反应	腹痛	肝功能损伤	口腔溃疡	骨髓抑制	不良事件率
对照组	23	2	4	0	0	0	26.1%
治疗组	24	5	6	2	1	0	58.3%

3 讨论

EP的常规治疗方法包括期待疗法、保守治疗和手术治疗。期待疗法适用于无临床症状或临床症状轻微,血 β -HCG < 1000 mIU/ml并持续下降者,其成功率低,存在很大风险,常需改行药物治疗或手术治疗。内科保守药物治疗适用于血 β -HCG < 2000 mIU/ml,生命体征平稳,无活跃腹腔出血征象患者,但患者不良反应发生率高,观察时间长,且观察期间仍有孕囊破裂大出血风险,患者更痛苦。而对于血 β -HCG处于高水平或孕囊破裂致腹腔出血而不能接受保守治疗或保守治疗失败者,传统多采用手术治疗。但是手术治疗创伤大,且可能对患侧子宫、输卵管造成损伤。因此,近年来EP的介入治疗以其微创、低风险、有效,最大限度的保留子宫、输卵管解剖结构的完整性等优点,日益受到医学界

重视和提倡^[12-13]。

UACE较内科保守用药具有明显的优势:一是使杀胚药物直接迅速进入绒毛内的血管,增加局部药物的浓度,提高了疗效^[10];二是栓塞患侧的子宫动脉可使异位着床的胚胎发生缺血、缺氧坏死,也可阻止或减少继续流产或破裂导致的继续失血^[14],同时也可延长药物与胚胎组织的接触时间,提高杀胚效果。明胶海绵颗粒作为一种临时栓塞剂可于3周后再通,最大限度地保持了子宫、输卵管结构的完整性,进而为患者再孕提供了解剖结构意义的可能性。本研究术后血 β -HCG值较术前差异具有统计学意义,术后输卵管通畅率77.5%,说明UACE是一种治疗EP的有效办法。

MTX和5-FU是介入治疗EP最常用的药物^[15]。MTX可抑制二氢叶酸还原酶,干扰DNA及蛋白质合成,使绒毛细胞变性坏死,导致胚胎死亡^[16]。5-FU是一种不典型的细胞周期特异性药,抑制胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸转变为胸腺嘧啶脱氧核苷酸,影响DNA的合成,致使滋养细胞死亡^[17]。两种药物治疗EP疗效均可靠,但也都有一定的不良作用,且不良作用大小与剂量有关。那么,在治疗EP方面,二者联合使用究竟有无必要呢?本研究结果显示:在治疗主效应、治疗方法与时间的交互作用及血 β -HCG恢复时间方面的两组差异均无统计学意义,说明两组疗效相似;治疗组不良事件发生率比对照组高,说明两种化疗药物联合使用增加了治疗的不良反应。本研究以事实表明二者无联合应用的必要。另一个方面,两组患者术后不良反应均为轻度,说明局部动脉灌注的给药方式使局部药物浓度远大于全身浓度^[18],从而降低了不良作用。

对照组1例患者UACE术后10d突发大出血,考虑侧支循环建立,或短期缺血后,一些妊娠问题会持续,或者临时栓塞剂栓塞后,部分血管再通。

综上所述,UACE在治疗EP方面具有安全、有效、不良反应小,术后输卵管再通率高的优点,经子宫动脉MTX联合5-FU灌注加栓塞治疗EP方案不但不能增强疗效,反而增加了治疗的不良反应,故宜采用单独MTX灌注化疗栓塞治疗。

[参考文献]

- [1] Bag TS, Saha DP, Dasgupta N, et al. Time trends in ectopic pregnancy over a decade—a retrospective hospital-based study [J]. J Indian Med Assoc, 2011, 109: 727 - 729.

- [2] Juneau C, Bates GW. Reproductive outcomes after medical and surgical management of ectopic pregnancy [J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55: 455 - 460.
- [3] 韩朝林, 刘 风, 黎长富, 等. 56 例超选择性子宫动脉灌注栓塞治疗异位妊娠的疗效观察 [J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 817 - 820.
- [4] 姜在波, 单 鸿, 关守海, 等. 经子宫动脉途径介入治疗输卵管妊娠[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 86 - 88.
- [5] 田 民, 陈宦君, 李 毅, 等. 经动脉药物灌注栓塞治疗输卵管异位妊娠 42 例临床分析 [J]. 医学影像学杂志, 2008, 18: 917 - 919.
- [6] 李延平. 经子宫动脉化疗栓塞治疗异位妊娠 43 例报告[J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24: 124 - 125.
- [7] Gong W, Li X, Ren H, et al. Superselective uterine arterial embolization combined with transcatheter intra - arterial methotrexate infusion in 40 cases with fallopian tube ectopic pregnancy[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2013, 40: 222 - 226.
- [8] Yu B, Douglas NC, Guarnaccia MM, et al. Uterine artery embolization as an adjunctive measure to decrease blood loss prior to evacuating a cervical pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279: 721 - 724.
- [9] Hirakawa M, Tajima T, Yoshimitsu K, et al. Uterine artery embolization along with the administration of methotrexate for cervical ectopic pregnancy: technical and clinical outcomes[J]. Am J Roentgenol, 2009, 192: 1601 - 1607.
- [10] 穆永旭, 何俊峰, 董 宁. 经子宫动脉介入治疗宫外孕的临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013, 13: 53 - 54.
- [11] 宋华东, 陈士岭, 何锦霞, 等. 氨甲喋呤联合米非司酮治疗异位妊娠的 Meta 分析[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26: 1815 - 1817.
- [12] 李统怀, 郑红枫. 子宫动脉栓塞治疗子宫瘢痕妊娠 11 例[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 898 - 900.
- [13] 董 峰, 陈广英, 颜世菊. 介入技术治疗输卵管妊娠的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9: 46 - 47.
- [14] 宋 莉, 佟小强, 王 健, 等. 超选择子宫动脉栓塞控制及预防产科出血[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 706 - 708.
- [15] 单 鸿, 马 壮, 姜在波, 等. 未破裂期输卵管妊娠的介入治疗[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34: 5 - 7.
- [16] Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 379 - 387.
- [17] 杨丽丹, 谢应贵. 米非司酮与 5-氟尿嘧啶联合中药方剂治疗稳定输卵管妊娠的临床分析[J]. 中国医学创新, 2010, 7: 42 - 43.
- [18] 倪才方, 邹建伟, 赵 辉, 等. 经子宫动脉灌注和栓塞治疗输卵管妊娠[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 264 - 266.

(收稿日期:2012-12-28)

(本文编辑:侯虹鲁)