

· 临床研究 Clinical research ·

子宫动脉栓塞联合孕囊注射甲氨蝶呤序贯清宫术治疗
瘢痕妊娠

谭中宝, 毛学群, 王庆庆, 张 建, 邹 容, 狄镇海, 刘文新

【摘要】目的 探讨子宫动脉栓塞(UAE)联合超声引导孕囊内注射甲氨蝶呤(MTX)在瘢痕妊娠(CSP)清宫术前应用的有效性和安全性。方法 收治住院的确诊为瘢痕妊娠的患者 38 例,其中接受超声引导下孕囊内 MTX 注射联合 UAE 清宫术者 16 例为观察组, UAE 并行 MTX 全身化疗清宫术者为 22 例为对照组。对比两组患者清宫术出血情况、住院时间、住院期间 β -HCG 变化情况、MTX 使用剂量、 β -HCG 恢复时间、阴道流血时间、月经恢复时间及并发症情况。结果 两组患者在剖宫产 β -HCG 恢复时间、术中出血量及月经恢复时间差异均无统计学意义。观察组患者在住院期间 β -HCG 下降速度和程度较对照组快,观察组患者局部 MTX 使用剂量低于对照组。对照组中 2 例(2/22, 9.1%) 在清宫术中发生大出血, 1 例经输血、水囊压迫治疗后好转, 1 例清宫术中大出血中转子宫切除。结论 UAE 联合孕囊注射 MTX 可以有效降低瘢痕妊娠大出血发生率。超声引导下局部孕囊内 MTX 注射对快速下降 β -HCG 水平有一定优势, 尤适用于高 β -HCG 水平患者。

【关键词】 子宫动脉栓塞术; 甲氨蝶呤局部注射; 瘢痕妊娠

中图分类号: R713.8 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2020)-01-0096-04

Uterine artery embolization combined with gestational sac injection of methotrexate for the treatment of cesarean scar pregnancy TAN Zhongbao, MAO Xuequn, WANG Qingqing, ZHANG Jian, ZOU Rong, DI Zhenhai, LIU Wenxin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu Province 212001, China

Corresponding author: DI Zhenhai, E-mail: dizhenhai@163.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the efficacy and safety of uterine artery embolization (UAE) combined with ultrasound-guided gestational sac injection of methotrexate (MTX) before uterine curettage in treating cesarean scar pregnancy (CSP). **Methods** A total of 38 patients with proved CSP, who were admitted to Gynecology Department in authors' hospital, were enrolled in this study. The patients were divided into observation group ($n=16$, receiving UAE combined with uterine curettage by using ultrasound-guided gestational sac injection of MTX) and control group ($n=22$, receiving UAE and uterine curettage by using MTX systemic chemotherapy). The blood loss during uterine curettage, hospitalization days, changes in β -HCG levels during hospitalization period, used dose of MTX, recovery time of β -HCG level, vaginal bleeding time, menstrual recovery time and complications were compared between the two groups. **Results** No statistically significant differences in the recovery time of β -HCG level, the blood loss during uterine curettage and the menstrual recovery time existed between the two groups. During hospitalization period, the falling speed and falling degree of β -HCG levels in the patients of observation group were faster and greater than those in the patients of control group. The used dose of MTX in the observation group was lower than that in the control group. Two patients (2/22, 9.1%) in the

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.01.019

基金项目: 江苏大学校科研资助项目(1293000517)、镇江市科技支撑计划(社会发展)指导项目(FZ2011046)

作者单位: 212000 江苏镇江 江苏大学附属医院介入放射科

通信作者: 狄镇海 E-mail: dizhenhai@163.com

control group developed massive hemorrhage during uterine curettage, one patient was improved after blood transfusion and water bag compression therapy, and the other patient had to receive hysterectomy.

Conclusion Combination use of multiple interventional therapies can effectively reduce the incidence of massive bleeding in scar pregnancy. Ultrasound-guided gestational sac injection of MTX has certain advantage for rapid decrease of β -HCG level, which is particularly suitable for patients with high β -HCG levels. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 96-99)

【Key words】 uterine artery embolization; local injection of methotrexate; cesarean scar pregnancy

流行病学调查显示全世界范围内剖宫产率呈现居高不下趋势,在我国剖宫产率约为 32.7%^[1]。剖宫产术后于子宫切口处形成子宫瘢痕憩室。瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是受精卵着床于子宫瘢痕憩室处的妊娠,憩室部位子宫菲薄,存在大出血需切除子宫甚至死亡风险^[2]。近年来,我国 CSP 发生率也在升高。有效降低子宫切除术发生率和病死率是当今治疗 CSP 的关键。伴随着医学多学科交叉融合,多种治疗方式联合应用为终止 CSP 提供多种选择。本研究分析超声引导孕囊内注射甲氨蝶呤(MTX)联合子宫动脉栓塞(UAE)清宫术与单纯 UAE 清宫术和在 CSP 中的有效性和安全性进行对比分析。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2010 年 1 月至今在江苏大学附属医院妇科住院的 38 例确诊为 CSP 的患者,其中接受孕囊内 MTX 注射治疗并 UAE 联合清宫术者为观察组(16 例),单纯 UAE 清宫术者为对照组(22 例)。患者的年龄为 22~44 岁,平均(33.3±5.8)岁,停经时间(57.1±12.0)d。纳入标准:①育龄期有停经史;②血清 β -HCG 升高;③超声和/或 MR 符合妊娠表现。排除标准:合并有严重心肺功能不全患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组于 UAE 前先行超声引导下于孕囊内 MTX 注射治疗,于术后第 2 天进行超声引导下清宫术。对照组先行肌肉注射 MTX 全身

化疗(50 mg/m²),再行 UAE 联合超声引导下清宫术。孕囊内注射 MTX 治疗采用阴道超声引导下 20~21 G 穿刺针穿刺进入孕囊内,尽量将囊液抽吸干净,然后经穿刺针注射 MTX 10~20 mg,退出穿刺针。UAE 经股动脉将 Cobra 导管插入双侧子宫动脉分支,采用明胶海绵颗粒(杭州艾力康,规格:粒径 710~1 000 μ m)和/或手工剪制的明胶海绵颗粒或碎片栓塞双侧子宫动脉分支,栓塞至两侧子宫动脉血流停滞。所有患者于 UAE 后次日进行超声引导下清宫术。所有患者术前术后均协同采用米非司酮口服。

1.2.2 观察指标 ①观察两组患者清宫术出血情况、住院时间及住院期间 β -HCG 变化情况;②观察两组患者 β -HCG 恢复情况、阴道流血时间及月经恢复时间;③观察两组患者手术并发症情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计学软件处理数据,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的参数计量数据 t 检验分析,不符合正态分布数据采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者清宫术出血情况及住院时间

两组患者在停经时间、术中出血量及住院时间差异无明显统计学意义。而 MTX 使用剂量上观察组比对照组明显减少,差异具有统计学意义(见表 1)。

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	停经时间/d ^a	术中出血量/mL ^b	住院时间/d ^a	甲氨蝶呤用量/mg ^b
观察组	16	60 ± 15	30	14 ± 5	12.5
对照组	22	55 ± 10	15	13 ± 5	70.0
<i>t</i> 值或 z 值		0.99	-1.59	0.90	-4.96
<i>P</i> 值		0.33	0.11	0.38	< 0.001

^a 采用 t 检验,以均数 ± 标准差表示; ^b 采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验,以中位数表示

2.2 β -HCG 变化及月经情况

住院期间 β -HCG 下降程度观察组较快,差异

有统计学意义;两组患者 β -HCG 及月经恢复至正常时间均无明显统计学差异,见表 2。

表 2 两组 β -HCG 和月经改变

组别	<i>n</i>	β -HCG 下降程度/(mIU/mL) ^a	β -HCG 恢复时间/d ^b	月经恢复时间/d ^b
观察组	16	65063.6	22 ± 4	51 ± 3
对照组	22	6516.9	22 ± 3	52 ± 3
<i>t</i> 值或 <i>z</i> 值		-3.65	-0.22	-0.99
<i>P</i> 值		<0.001	0.83	0.33

^a 采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验,以中位数表示;^b 采用 *t* 检验,以均数 ± 标准差表示

2.3 并发症情况

两组患者均未发出介入治疗相关并发症。对照组中 1 例,停经时间为 73 d,孕囊大小为 4 cm × 5 cm,位于子宫下段,前壁紧邻膀胱,在行超声清宫术中出血量约 800 mL,经输血、水囊压迫治疗后好转;1 例子宫体下段 CSP 患者,停经时间为 79 d,孕囊大小 6 cm × 7 cm,子宫动脉造影子宫动脉扭曲、增粗,分支增多、紊乱,并可见扭曲粗大引流静脉,予以明胶海绵碎片栓塞至血流停止,清宫术中出血量大于 1 000 mL 并见持续活动性出血,经缩宫素药物治疗后仍无缓解中转开腹手术,术中所见子宫下段前壁菲薄,达浆膜层紧邻膀胱,后予子宫切除后成功获救。

3 讨论

剖宫产术后子宫切口部位产生瘢痕,由于瘢痕部位组织菲薄,生长在此处的胎盘容易穿透瘢痕导致大出血危及胎儿和母体生命安全。因此,一旦发现 CSP 后需尽早终止妊娠^[3]。目前 CSP 处理手段主要有 MTX 药物治疗、清宫术、子宫动脉栓塞联合清宫术、子宫切除等手段^[4]。MTX 肌内注射全身化疗可以抑制胚胎滋养细胞生长,使得妊娠物坏死脱落,但主要应用于血清 β -HCG 水平低于 5 000 mIU/mL 以下的患者,对于高水平 β -HCG MTX 全身化疗效果较差^[2]。也有报道认为不建议单独使用 MTX 治疗 CSP^[5]。刮宫清除孕囊是 CSP 常用治疗手段,但由于 CSP 患者绒毛或滋养细胞可能植入子宫肌肉深部,瘢痕部位肌肉组织菲薄,盲目刮宫可能导致局部出血或子宫穿孔,子宫肌肉无法收缩出血难以停止,甚至危及患者生命。报道显示 CSP 大出血发生率达 80%^[6]。

UAE 联合清宫术是在阻断双侧子宫动脉供血的情况下进行清宫, UAE 后子宫动脉内血流量及血

流速均暂时性下降,有利于血栓形成帮助止血。目前已广泛应用于 CSP 的清宫治疗前预防性止血^[7-8]。研究显示 UAE 联合导管灌入 MTX 可在堵塞血管的同时促进胎盘绒毛组织坏死^[7]。但报道显示 UAE 术后仍有再出血风险,可能原因为妊娠物较大, UAE 后胎盘绒毛组织尚不能完全坏死,剥离胎盘时仍有可能出现出血风险^[9]。文献报道 UAE 联合清宫术治疗孕龄大、妊娠物大以及邻近膀胱等较合适^[9-10]。本组资料中有对照组 2 例患者出现清宫过程中大出血现象,该两例患者入院时停经时间均超过 70 d。其中清宫过程中大出血考虑其出血与停经时间长、孕囊大达浆膜层并紧邻膀胱、局部血供丰富以及栓塞不彻底等诸多因素密切相关。对于该类患者建议术者应在行介入栓塞术前做到充分告知手术失败可能,以及大出血风险,随时做好中转开腹手术准备。

超声引导下孕囊局部抽吸并注射 MTX 可以快速有效缩小孕囊和降低 β -HCG 水平,在早期 CSP 治疗中取得较好的疗效^[11]。本组资料显示术前高 β -HCG 水平患者先在超声引导下局部孕囊内 MTX 注射序贯 UAE 联合清宫可以达到同样降低 β -HCG 效果,说明孕囊内局部注射 MTX 杀胚作用较全身药物治疗更为明显,可以快速下降患者 β -HCG 水平。文献报道术前 β -HCG 水平是清宫术中出血最相关因素^[12]。患者 β -HCG 接近正常时再行清宫其术中出血量可明显减少。本组资料中 UAE 联合+清宫术均治疗成功且未出现大出血等并发症。有文献报道 MTX 对肝功能有一定损伤^[13]。本研究观察组中 MTX 用量较全身用量低,对肝功能损伤较轻微。因此,对于高水平 β -HCG 患者先行超声引导下局部孕囊内 MTX 注射可更进一步减少出血。明胶海绵阻塞的子宫动脉在 1 个月左右可吸收再通,不影响患者的生育能力^[14]。

宫腔镜可以直视孕囊大小、形态以及周围血管情况, Pan 等^[15]指出宫腔镜手术可以作为孕囊与膀胱间子宫肌层厚度大于 3 mm 的一线治疗手段。但直接行宫腔镜下孕囊切除对操作者要求高,容易出现子宫破裂穿孔风险,联合介入栓塞也是一种安全有效的治疗手段^[16]。腹腔镜或开腹手术可以直接切除瘢痕妊娠,疗效确切,但是损伤性大,容易导致术后粘连,对术后生育能力可能有一定影响^[2]。

总之, CSP 患者一旦发现应尽早进行终止妊娠,联合多种治疗手段个体化治疗可以提高 CSP 大出血发生率和降低稽留妊娠发生率。UAE 术是一种安全有效的治疗手段,在 CSP 中应当常规使用。超声引导下局部孕囊内 MTX 注射对快速下降 β -HCG 水平有一定优势,尤适用于高 β -HCG 水平妊娠囊较大的患者,可以序贯介入栓塞治疗后超声引导下清宫术治疗瘢痕妊娠。由于本组资料病例数目较少,大样本数据需要进一步研究 UAE 后再出血的原因及机制。

[参 考 文 献]

- [1] Li HT, Luo S, Trasande L, et al. Geographic variations and temporal trends in cesarean delivery rates in China, 2008-2014[J]. JAMA, 2017, 317: 69-76.
- [2] 胡友斌,郭汉青. 子宫瘢痕妊娠的诊治进展[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27: 692-696.
- [3] 中华医学会妇产科学分会. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治, 专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51: 568-572.
- [4] Birge O, Karaca C, Arslan D, et al. Medical management of cesarean scar pregnancy at advanced age: case report and literature review[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43: 140-142.
- [5] Kim SY, Yoon SR, Kim MJ, et al. Cesarean scar pregnancy: diagnosis and management between 2003 and 2015 in a single center[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57: 688-691.
- [6] Rotas MA, Haberman S, Levgur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107: 1373-1381.
- [7] 江苏省妇幼保健协会妇产介入分会, 江苏省医学会介入医学分会 妇科学组. 剖宫产瘢痕妊娠诊断与介入治疗江苏共识[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 911-916.
- [8] 叶天和,潘 峰,周国锋,等. 预防性子宫动脉化疗栓塞术序贯超声引导下清宫术治疗瘢痕妊娠的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 128-132.
- [9] 阿斯燕·努斯拉提,林开清,林 俊. 子宫动脉栓塞术联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠大量阴道出血的影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24: 828-831.
- [10] Du YJ, Zhang XH, Wang LQ. Risk factors for haemorrhage during suction curettage after uterine artery embolization for treating caesarean scar pregnancy: a case-control study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 80: 259-264.
- [11] 李培英,罗永科,敬 媛,等. 超声引导下局部注射甲氨蝶呤治疗孕囊型子宫瘢痕妊娠的临床观察[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2017, 15: 99-100.
- [12] 梁致怡,苏继颖,杨 华. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠清宫治疗的可行性分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95: 3045-3049.
- [13] 吕益忠,徐文健,严冬华,等. 影响子宫动脉栓塞术在剖宫产瘢痕妊娠中应用的因素分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 199-203.
- [14] Ma Y, Yang C, Shao X. Efficacy comparison of transcatheter arterial embolization with gelatin sponge and polyvinyl alcohol particles for the management of cesarean scar pregnancy and follow-up study[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43: 682-688.
- [15] Pan Y, Liu MB. The value of hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy: a report of 44 cases[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56: 139-142.
- [16] 宋 威,李发中,潘 明,等. 子宫动脉化疗栓塞联合宫腔镜下清宫术治疗瘢痕妊娠[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15: 62-63.

(收稿日期: 2019-02-13)

(本文编辑: 俞瑞纲)