

甲氨蝶呤妊娠囊局部注射与肌肉注射治疗子宫瘢痕妊娠对比研究*

姜辛辛¹, 谢倩^{1△}, 罗文梦¹, 张孝东²

(1. 重庆市红十字会医院·江北区人民医院, 重庆 400020; 2. 重庆市妇幼保健院, 重庆 400020)

摘要:目的 比较甲氨蝶呤妊娠囊局部注射与肌肉注射子宫瘢痕妊娠(CSP)的临床疗效及对孕妇生活质量和辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)因子的影响。方法 选取重庆市红十字会医院2014年3月至2018年3月收治的CSP孕妇80例,按随机数字表法分为观察组及对照组,各40例。对照组患者予注射用甲氨蝶呤肌肉注射,观察组患者予注射用甲氨蝶呤妊娠囊局部注射,两组患者均口服米非司酮片,均治疗1周,视情况予注射用亚叶酸钙,B超辅助下行清宫术。随访6个月。结果 观察组总有效率为95.00%,显著高于对照组的80.00%($P < 0.05$);与对照组比较,观察组患者的手术时间、住院时间及人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)转阴时间均显著缩短,出血量显著减少($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患者生理、心理、社会关系和环境评分均显著升高,白细胞介素2(IL-2)和 γ 干扰素(IFN- γ)水平均显著升高,白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素13(IL-13)水平显著降低($P > 0.05$),且观察组上述指标改善程度显著优于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(17.50%比15.00%, $\chi^2 = 0.092$, $P = 0.762 > 0.05$)。结论 甲氨蝶呤治疗CSP,妊娠囊局部注射较肌肉注射的疗效更好,可提高生活质量,有助于调节机体Th1/Th2细胞因子水平。

关键词:甲氨蝶呤;妊娠囊给药;局部注射;肌肉注射;子宫瘢痕妊娠;生活质量;免疫细胞因子

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0040-03

Comparison of Local Injection of Methotrexate into Gestational Sac and Intramuscular Injection of Methotrexate in the Treatment of Cesarean Scar Pregnancy

JIANG Xinxin¹, XIE Qian¹, LUO Wenmeng¹, ZHANG Xiaodong²

(1. Chongqing Red Cross Hospital, People's Hospital of Jiangbei District, Chongqing, China 400020; 2. Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing, China 400020)

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy of local injection of methotrexate into gestation sac and intramuscular injection of methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy(CSP) and its effect on the quality of life and helper T cell 1/helper T cell 2(Th1/Th2) factor in pregnant women. **Methods** Totally 80 pregnant women with CSP admitted to Chongqing Red Cross Hospital from March 2014 to March 2018 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 40 cases in each group. The pregnant women in the control group were given intramuscular injection of methotrexate, while the pregnant women in the observation group were given local injection of methotrexate into gestation sac. The pregnant women in the two groups were treated with Mifepristone Tablets for one week. Calcium Folate for Injection was given according to the pregnant women's condition, and the pregnant women underwent uterine curettage assisted by B-mode ultrasonography. All the pregnant women were followed up for 6 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 80.00% of the control group($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the operation time, hospitalization time and negative conversion time of β -human chorionic gonadotropin(β -HCG) were significantly shortened, and the amount of bleeding was significantly reduced in the observation group($P < 0.05$). After treatment, the scores of physiology, psychology, social relations and environment in the two groups were significantly higher than those before treatment, the levels of interleukin 2(IL-2) and interferon- γ (IFN- γ) in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of IL-6 and IL-13 in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in the observation group was better than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(17.50% vs. 15.00%, $\chi^2 = 0.092$, $P = 0.762 > 0.05$). **Conclusion** Local injection of methotrexate into gestation sac is more effective than intramuscular injection of methotrexate in the treatment of CSP. It can improve the quality of life and it is helpful to regulate the levels of Th1/Th2 cytokines.

Key words: methotrexate; drug administration by gestational sac; local injection; intramuscular injection; cesarean scar pregnancy; quality of life; immune cytokines

子宫瘢痕妊娠(CSP)是剖宫产后的主要并发症,对分娩影响较大。CSP病情不断进展或恶化,一旦形成绒毛粘连或子宫肌层植入等,严重时可导致子宫破裂被

切除^[1]。因此,早期治疗CSP非常必要,目前临床多以注射甲氨蝶呤及服用米非司酮联合B超辅助下的清宫术等方式治疗^[2],但肌肉注射甲氨蝶呤较难渗入CSP病灶

*基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目[2017ZBXM011]。

第一作者:姜辛辛,女,汉族,大学本科,主治医师,研究方向为围产医学,(电子信箱)xun8_11@163.com。

[△]通信作者:谢倩,女,土家族,大学本科,副主任医师,研究方向为围产医学,(电子信箱)654604630@qq.com。

组织。本研究中比较了甲氨蝶呤妊娠囊局部注射与肌肉注射治疗 CSP 的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 CSP 的诊断标准^[1];年龄大于 20 岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:其他妊娠疾病;B 超显示腹腔内存在积液;凝血功能异常或有免疫/感染性疾病;过敏体质;恶性肿瘤或血液疾病。

病例选择与分组:选取重庆市红十字会医院 2014 年 3 月至 2018 年 3 月收治的 CSP 孕妇 80 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 40 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	既往剖宫产次数(例)	距前次剖宫产 时间($\bar{X} \pm s$, 年)	停经时间 ($\bar{X} \pm s$, d)
观察组	34.67 ± 6.31	38	5.36 ± 1.33	56.54 ± 10.33
对照组	34.71 ± 7.20	36	5.28 ± 1.40	57.02 ± 11.21
t/χ^2 值	0.026	0.721	0.262	0.199
P 值	0.979	0.396	0.794	0.843

1.2 方法

对照组患者予注射用甲氨蝶呤(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32026197,规格为每瓶 1 g),肌肉注射,50 mg/m²,隔日 1 次,至血人绒毛促性腺激素(β -HCG)水平下降不小于 15% 后停止;观察组患者于 B 超监视下通过阴道穿刺至妊娠囊局部注射注射用甲氨蝶呤 1 次,50 mg/m²,如 7 d 后 β -HCG 水平下降小于 15%,则重复 1 次。两组患者均同时口服米非司酮片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H10950347,规格为每片 25 mg),每次 50 mg,每天 2 次,连服 1 周,视情况予注射用亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32022391,规格为每支按 C₂₀H₂₃N₇O₇ 计 100 mg) 100 mg 静脉滴注,用于提升药物耐受性。在妊娠物减小,且 4 周血流减少,而血 β -HCG 水平下降小于 15% 时,B 超辅助下实施清宫术;若治疗时出现大出血,立刻实施子宫切除术。治疗结束后随访 6 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

记录手术时间、出血量、住院时间、血 β -HCG 转阴时间。以世界卫生组织生活质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)^[4]评价患者的生活质量(生理、心理、社会关系、环境),分值越高,表示生活质量越好。分别于治疗前及治疗后 6 个月采集患者空腹静脉血各 6 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液贮存待测,以酶联免

疫吸附法检测 Th₁ 细胞因子[白细胞介素 2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)]及 Th₂ 细胞因子[白细胞介素 6(IL-6)和白细胞介素 13(IL-13)]水平,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司,按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[5]:治愈,临床症状明显缓解,且无出血,治疗后 15 d 内妊娠试验结果转阴;有效,临床症状有所改善,血 β -HCG 明显降低,治疗后 15 d 内或 30 d 复查时恢复正常,阴道流血时间短于 15 d,未出现腹痛,且临床症状和体征已消失;无效,血 β -HCG 下降程度较低,或持平/升高,阴道流血淋漓不尽,流血量多于月经量,且伴腹痛。总有效 = 治愈 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 4。观察组发生腹泻 2 例,恶心呕吐 4 例,食欲减退 1 例,总发生率为 17.50%;对照组发生腹泻 3 例,恶心呕吐 2 例,食欲减退 1 例,总发生率为 15.00%。两组不良反应发生率相当($\chi^2 = 0.092$, $P = 0.762 > 0.05$)。

3 讨论

多数学者认为,CSP 是由于前次剖宫产时产妇的 CSP 区域未完全愈合,显微镜下可见较明显的缺损,而孕囊在此区域着床,致使底蜕膜缺失或蜕膜化不足,最终引起妊娠组织不断侵入肌层,严重时甚至会植入穿透子宫壁而引起^[6]。如不及时治疗,可能引起子宫破裂。在治疗方式上,单纯应用药物实施保守疗法通常起效较慢及不良反应较多,单纯手术治疗又会明显增加大出血概率^[7]。因此,药物联合手术治疗逐渐成为首选方案,此过程中,手术以超声辅助下的清宫为主,药物治疗主要是口服米非司酮及注射甲氨蝶呤,但采用肌肉注射还是妊娠囊局部注射尚无定论^[8]。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
观察组	9(22.50)	29(72.50)	2(5.00)	38(95.00) [#]
对照组	7(17.50)	25(62.50)	8(20.00)	32(80.00)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.114$,[#] $P = 0.043 < 0.05$ 。

表 3 两组患者相关观察指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	手术时间 (min)	出血量 (mL)	住院时间 (d)	血 β -HCG 转阴时间(d)
观察组	72.67 ± 26.21	254.39 ± 73.82	8.72 ± 2.94	11.83 ± 4.60
对照组	85.88 ± 27.94	360.73 ± 71.95	13.30 ± 4.27	18.59 ± 6.32
t 值	2.181	6.524	5.587	5.469
P 值	0.032	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=40$)

组别	生理		心理		社会关系		环境	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.94 ± 3.18	12.54 ± 3.16*	8.35 ± 3.16	13.97 ± 2.88*	9.15 ± 3.08	14.02 ± 2.35*	9.23 ± 3.11	12.37 ± 3.03*
对照组	10.96 ± 3.22	12.47 ± 3.02*	8.42 ± 3.25	10.81 ± 2.96*	9.14 ± 3.12	11.18 ± 3.19*	9.30 ± 3.15	12.40 ± 3.13*
<i>t</i> 值	0.028	0.101	0.098	4.839	0.014	4.533	0.100	0.044
<i>P</i> 值	0.978	0.920	0.922	0.000	0.989	0.000	0.921	0.965

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;表4同。表5 两组患者 Th1/Th2 细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	IL-2 (ng/mL)		IFN- γ (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)		IL-13 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41.23 ± 10.36	79.65 ± 21.63*	50.25 ± 18.84	96.82 ± 34.37*	32.58 ± 10.17	18.54 ± 6.33*	84.82 ± 13.47	65.34 ± 15.72*
对照组	40.96 ± 10.41	58.87 ± 20.95*	50.33 ± 18.90	79.21 ± 35.39*	33.04 ± 10.22	24.39 ± 8.76*	84.85 ± 14.23	72.29 ± 14.88*
<i>t</i> 值	0.116	4.364	0.019	2.258	0.202	3.423	0.010	2.031
<i>P</i> 值	0.908	0.000	0.985	0.027	0.841	0.001	0.992	0.046

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,且观察组患者手术时间、住院时间和血 β -HCG 转阴时间均较对照组更短,出血量更少($P < 0.05$)。分析原因,两组在应用甲氨蝶呤的同时,服用米非司酮作为孕激素受体拮抗剂,可使蜕膜组织发生水肿变性及出血坏死,进而导致绒毛膜板同蜕膜间分离,导致胚胎游离排出^[9]。甲氨蝶呤经妊娠囊局部注射能使药物作用区域浓度明显升高,可加速区域内滋养细胞死亡,使血 β -HCG 水平降低得更快^[10]。在上述基础上,给予 B 超辅助下的清宫术,可最大限度地减少子宫损伤。同时,治疗后观察组的心理和社会关系评分较对照组明显更高($P < 0.05$),并减少了不良反应,改善了心理情绪,提升了生活质量^[11]。IL-2 和 IFN- γ 属 Th₁ 类细胞因子,而 IL-6 和 IL-13 属 Th₂ 类细胞因子,分别可介导机体的细胞免疫反应及体液免疫反应,在 Th₂ 类细胞因子占据优势时,机体内的免疫反应主要是体液免疫,此时可干扰机体中的胚胎置入过程。治疗后,观察组患者的 IL-2 和 IFN- γ 水平均较对照组明显更高,IL-6 和 IL-13 较对照组明显更低($P < 0.05$),提示妊娠囊局部注射甲氨蝶呤有助于调节 Th₁/Th₂ 细胞因子的平衡。原因主要可能是因为米非司酮已被证实能提升 Th₁ 细胞因子水平,同时使 Th₂ 细胞因子水平下降,而甲氨蝶呤的作用则相反^[12]。两组不良反应发生率相当($P > 0.05$),说明观察组的治疗方式不会增加不良反应。

综上所述,甲氨蝶呤治疗 CSP 行妊娠囊局部注射较肌肉注射疗效更好,可提高患者的生活质量,有助于调节机体 Th₁/Th₂ 细胞因子水平,且不增加不良反应。

参考文献:

[1] 贺绍敏,郑群,杨娅丽,等. 孕囊注射 MTX 联合中药灌肠终止剖宫产切口瘢痕妊娠疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2018,5(13):69-70.

[2] 叶斌斌,谢可,吴敏,等. 甲氨蝶呤、双侧子宫动脉栓塞、经腹行孕囊取出术终止子宫瘢痕妊娠效果对比研究[J]. 中国性科学,2018,27(2):124-127.

[3] 张燕科,吴瑞瑾,林俊,等. 剖宫产瘢痕妊娠的诊治现状[J]. 国际妇产科学杂志,2008,35(5):370-373.

[4] 郝元涛,方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J]. 中国组织工程研究,2000,4(8):1127-1129.

[5] 徐智睿. 甲氨蝶呤不同给药方式与宫腔镜手术联合治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床分析[J]. 中国实用医药,2018,13(7):87-89.

[6] 朱端荣,钱敏,戴雯,等. 甲氨蝶呤联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的效果及对绒毛膜促性腺激素的影响[J]. 中国药业,2018,27(9):68-70.

[7] GAO L, HOU YY, SUN F, et al. A retrospective comparative study evaluating the efficacy of adding intra-arterial methotrexate infusion to uterine artery embolisation followed by curettage for cesarean scar pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(5): 1205-1211.

[8] 李晓娟,周宏伟,宋丽华,等. 双侧子宫动脉栓塞联合甲氨蝶呤灌注化疗后 B 超引导下刮宫术在剖宫产术后瘢痕妊娠中的应用效果分析[J]. 中国医师杂志,2018,20(1):124-126.

[9] 王娟,李洁,刘虹. 米非司酮口服联合依沙吖啶羊膜腔注射对瘢痕子宫中期妊娠的引产效果及安全性评价[J]. 中国药业,2018,27(6):45-47.

[10] 胡刚,方嵘. 瘢痕妊娠清宫术前两种预处理方式的比较[J]. 浙江实用医学,2018,23(2):96-98.

[11] 张明. 研究子宫瘢痕妊娠处注射甲氨蝶呤联合宫腔镜电切治疗子宫瘢痕妊娠的临床疗效[J]. 中国实用医药,2018,13(3):109-110.

[12] 胡爱萍,马冬梅,吴玉霞,等. 甲氨蝶呤不同给药方式联合米非司酮和 B 超引导清宫术治疗疤痕妊娠和调节 Th₁/Th₂ 细胞因子的效果比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018,15(4):117-120.

(收稿日期:2019-01-18)