

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.011

甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞术对剖宫产后瘢痕妊娠患者血-绒毛膜促性腺激素转阴时间、月经恢复时间及性激素的影响*

李 荣¹, 卢余莉¹, 唐 晖²

(1. 湖北省仙桃市第一人民医院妇产科, 湖北 仙桃 433000; 2. 湖北省荆门市第一人民医院妇产科, 湖北 荆门 448000)

摘要:目的 探讨甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞术对剖宫产后瘢痕妊娠患者血-绒毛膜促性腺激素(HCG)转阴时间、月经恢复时间及性激素的影响。方法 回顾性分析医院2015年1月至2018年6月收治的118例剖宫产后瘢痕妊娠患者的临床资料,根据治疗方法的不同分为对照组(70例)和观察组(48例)。对照组患者首先用米非司酮+甲氨蝶呤预处理,于超声指导下清宫;观察组患者采用甲氨蝶呤+子宫动脉栓塞预处理,于超声指导下清宫。结果 术后3d与术前比较,两组患者的HCG水平均显著降低,且观察组比对照组同期变化更明显($P < 0.05$);术后1个月时,观察组患者的促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)水平均稍有下降($P > 0.05$),而对照组下降较观察组更明显($P < 0.05$);术后,观察组患者的血HCG转阴时间、月经恢复时间、住院时间均明显短于对照组,治疗过程中不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞术治疗剖宫产后瘢痕妊娠,能显著缩短患者的血-HCG转阴时间、月经恢复时间,对性激素水平影响不大,安全有效。

关键词: 甲氨蝶呤; 子宫动脉栓塞术; 瘢痕妊娠; 血-绒毛膜促性腺激素; 月经恢复时间; 性激素

中图分类号: R969.4; R984

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)23-0037-03

Effect of Methotrexate Combined with Uterine Artery Embolization on the Negative Conversion Time of Serum Human Chorionic Gonadotropin, Recovery Time of Menstruation and Sex Hormones in Patients with Cesarean Scar Pregnancy

LI Rong¹, LU Yuli¹, TANG Hui²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Xiantao First People's Hospital of Hubei, Xiantao, Hubei, China 433000; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Jingmen No. 1 People's Hospital, Jingmen, Hubei, China 448000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of methotrexate combined with uterine artery embolization on the negative conversion time of serum human chorionic gonadotropin(HCG), recovery time of menstruation and sex hormones in patients with cesarean scar pregnancy. **Methods** The clinical data of 118 patients with cesarean scar pregnancy admitted to our hospital from January 2015 to June 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the control group($n=70$) and the observation group($n=48$) according to different treatment methods. The patients in the control group were pretreated with mifepristone and methotrexate and then given curettage under ultrasound guidance. The patients in the observation group were pretreated with methotrexate and uterine artery embolization and then given curettage under ultrasound guidance. **Results** Compared with that before operation, the HCG level in the two groups was significantly decreased on the third day after operation, and the change in the observation group was more significant than that in the control group in the same period($P < 0.05$). One month after operation, the levels of follicle-stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), estradiol(E_2), progesterone(P) in the observation group were slightly decreased($P > 0.05$), and the decrease in the control group was more significant than that in the observation group($P < 0.05$). After operation, the negative conversion time of serum HCG, recovery time of menstruation and hospital stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group during treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Methotrexate combined with uterine artery embolization can significantly reduce the negative conversion time of serum HCG and recovery time of menstruation in patients with cesarean scar pregnancy, which has little effect on the levels of sex hormones, and it is safe and effective.

Key words: methotrexate; uterine artery embolization; scar pregnancy; serum human chorionic gonadotropin; recovery time of menstruation; sex hormone

剖宫产后瘢痕妊娠可能造成术中出血和子宫切除,导致严重的潜在生育后果^[1],故一旦出现瘢痕妊娠,需尽快终止妊娠。由于全球剖宫产率稳步上升,剖宫产

后瘢痕妊娠患病率也逐年攀升^[2],其发病原因尚不清楚。主要治疗方法包括人工流产和药物流产^[3],临床还未对剖宫产后瘢痕妊娠的最佳治疗手段达成共识。甲氨

*基金项目:湖北省自然科学基金[EK2015D170033001062]。

第一作者:李荣,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)chezhi3197515@163.com。

蝶呤为抗肿瘤药物,也可用于终止妊娠^[4]。子宫动脉栓塞术是常用于异位妊娠、子宫肌瘤等妇科疾病的一种微创疗法,疗效良好^[5]。据报道,采用药物联合子宫动脉栓塞术治疗异位妊娠等疾病疗效好^[6]。本研究中采用甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞术治疗剖宫产后瘢痕妊娠,观察其对剖宫产后瘢痕妊娠血-绒毛膜促性腺激素(HCG)转阴时间、月经恢复时间和性激素水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照《剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)》^[7],经彩超结合 B 超检查,子宫瘢痕处有胚胎着床或不均质团块;子宫宫腔和颈管处未发现妊娠囊;瘢痕处肌层变薄,出现不间断中断;经彩超显示子宫瘢痕处胎囊或团块周围产生高速低阻血流,阻力指数 <0.5 ^[8]。

纳入标准:临床诊断符合上述诊断标准;非贫血;患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:对本研究所用药物过敏;有其他重大疾病;不能完成整个治疗过程。

病例选择与分组:选取我院 2015 年 1 月至 2018 年 6 月收治的剖宫产后瘢痕妊娠患者 118 例,根据治疗方法的不同分为对照组(70 例)和观察组(48 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

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	剖宫产次数 ($\bar{X} \pm s$, 次)	分型[例(%)]		
				I 型	II 型	III 型
观察组($n=48$)	29.73 $\pm$ 3.28	7.29 $\pm$ 0.63	1.63 $\pm$ 0.26	23(47.92)	20(41.67)	5(10.42)
对照组($n=70$)	28.93 $\pm$ 4.12	7.50 $\pm$ 0.83	1.58 $\pm$ 0.31	27(38.57)	35(50.00)	8(11.43)
t/χ^2 值	1.123	1.483	0.918		0.901	
P 值	0.264	0.141	0.361		0.383	

1.2 方法

治疗方法:对照组患者每天肌肉注射注射用甲氨蝶呤(山西普德药业有限公司,国药准字 H20066518,规格为每支 50 mg)50 mg,同时口服米非司酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字 H20033551,规格为每片 25 mg)每次 25 mg,每日 1 次,连续用药 3 d。严密监测 HCG 水平,当其降低至安全水平,超声下行清宫术。观察组患者取仰卧位,根据 Seldinger 法行双侧子宫动脉插管,缓慢注入注射用甲氨蝶呤 70 mg,用明胶海绵作为栓塞剂栓塞双侧子宫动脉,严密监测 HCG 水平,当其降低至安全水平,于超声下行清宫手术。

检测方法:分别于术前、术后 3 d、术后 1 个月取患者清晨空腹肘静脉血各 3 mL,离心取血清,严格按试剂

盒说明书步骤采用电化学发光免疫分析法(UniCel Dx-I800 型全自动免疫分析系统,美国贝克曼库尔特有限公司)测定术前、术后 3 d 的 HCG 水平,术前、术后 1 个月的性激素[促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)]水平。

1.3 观察指标

观察并比较两组患者术前、术后 3 d 的 HCG 水平,术前、术后 1 个月的性激素(FSH, LH, E_2 , P)水平差异,术后血 HCG 转阴时间、月经恢复时间、住院时间及治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据。连续型资料若各组均满足正态性且两组间方差齐,行 t 检验;否则考虑非参数 Mann-Whitney U 检验。分类资料中无序分类资料采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数 Mann-Whitney U 检验。所有检验均为双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

表 2 两组患者血 HCG 和性激素水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	HCG(U/L)	FSH(U/L)	LH(U/L)	E_2 (pmol/L)	P(nmol/L)
观察组 ($n=48$)	术前	35 378.37 $\pm$ 12 633.29	434.45 $\pm$ 20.67	10.23 $\pm$ 2.34	276.38 $\pm$ 34.62	1.60 $\pm$ 0.63
	术后 3 d	2 734.38 $\pm$ 1 274.37				
	术后 1 个月		431.32 $\pm$ 22.18	10.12 $\pm$ 1.85	271.29 $\pm$ 33.35	1.52 $\pm$ 0.51
	t 值	32.524	1.012	0.364	1.038	0.972
	P 值	0.000	0.441	0.777	0.424	0.449
对照组 ($n=70$)	术前	34 383.74 $\pm$ 13 278.96	438.27 $\pm$ 22.82	10.27 $\pm$ 2.21	273.93 $\pm$ 37.28	1.59 $\pm$ 0.54
	术后 3 d	4 750.27 $\pm$ 1 045.39				
	术后 1 个月		422.32 $\pm$ 25.36	9.32 $\pm$ 2.26	258.32 $\pm$ 34.93	1.31 $\pm$ 0.58
	t 值	34.377	5.540	3.556	3.617	4.183
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	$t_{组间}$ 值	9.405	1.991	2.029	2.018	2.027
	$P_{组间}$ 值	0.000	0.049	0.045	0.046	0.045

表 3 两组患者 HCG 转阴时间和月经恢复时间比较($\bar{X} \pm s$, d)

组别	HCG 转阴时间	月经恢复时间	住院时间(d)
观察组($n=48$)	15.72 $\pm$ 3.28	21.37 $\pm$ 2.44	9.85 $\pm$ 2.14
对照组($n=70$)	22.92 $\pm$ 4.21	26.93 $\pm$ 3.36	12.89 $\pm$ 2.56
t 值	9.953	9.820	6.763
P 值	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心	腹痛	头晕	多汗	合计
观察组($n=48$)	2(4.17)	2(4.17)	0(0)	1(2.08)	5(10.42)
对照组($n=70$)	6(8.57)	5(7.14)	4(5.71)	3(4.29)	18(25.71)
t/χ^2 值	0.874	0.452	2.839	0.422	4.246
P 值	0.350	0.501	0.092	0.516	0.039

3 讨论

剖宫产后瘢痕妊娠早期症状不明显^[9],随着超声仪器和技术的发展,临床要求剖宫产后瘢痕妊娠能被尽早诊断并采取相应治疗措施^[10],以保障患者生命安全。一旦发现胎盘位于子宫内瘢痕附近,由于此处血流丰富,有极大可能引发大出血,需通过一定手段终止妊娠,防止意外发生^[11]。药物和手术是目前治疗剖宫产后瘢痕妊娠的主流手段,各有利弊,通常可根据妊娠期长短、个体生命体征和瘢痕妊娠超声分类类型选取单独或联合治疗^[12],以提高临床治愈率。

剖宫产后瘢痕妊娠患者选择保守治疗时,米非司酮和甲氨蝶呤通常作为首选药物。米非司酮为抗孕激素药物,在人体内竞争性结合孕酮受体,降低孕酮水平,在下丘脑-垂体系统中发挥抑制垂体促性腺激素作用,能使LH分泌减少^[13];此外,还作用于妊娠子宫,使绒毛滋养细胞变性坏死,降低HCG水平^[14]。本研究中对照组患者性激素水平检查结果与文献[14]报道相一致。甲氨蝶呤可通过抑制生物体内DNA合成达到杀死胚胎目的^[15]。但这2种药物均在一定程度上产生不良反应,且激素水平检测显示其对患者卵巢功能也产生一定影响,限制了其临床应用。

子宫动脉栓塞术具有微创、高成功率的特点,其作用机制是阻断瘢痕妊娠病灶处的正常供血和供氧,使病灶坏死^[16],一般不用行子宫切除术,且对其生育功能影响不大,术中或术后患者出血量不大,安全性较强^[17],但手术费用较昂贵,降低了其在临床的使用频率。本研究中行甲氨蝶呤和子宫动脉栓塞术治疗的患者约占40%,其与对照组患者相比,血-HCG转阴时间、月经恢复时间、住院时间均显著降低,表明该法治疗患者术后恢复更快。血HCG水平与瘢痕妊娠病灶的病情紧密相关^[18],术后观察组患者血-HCG水平显著低于对照组,表明经甲氨蝶呤和子宫动脉栓塞术治疗的患者手术效果更好。观察组患者术前、术后性激素水平变化不大,分析可能是子宫动脉栓塞主要作用于病灶处动脉血管,而对卵巢处供血及激素分泌功能无重大影响。观察组患者药物的使用减少了不良反应,进一步提升了安全性,也增加了药物过敏患者可选择治疗的方案。

综上所述,通过超声诊断制订剖宫产后瘢痕妊娠适合患者的单独或综合治疗方案;而经甲氨蝶呤和子宫动脉栓塞术联合预处理再进行清宫效果明显,患者恢复时间短,且身体受到损伤较少,值得推广。

参考文献:

- [1] CALI G, TIMORTRISCH IE, PALACIOSJARAQUEMADA J, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy: a systematic review and

meta-analysis[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2018, 51(2):169-175.

- [2] 王燕捷,翟妍,张震宇. 剖宫产瘢痕妊娠的临床特征与处理结局[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(13):986-990.
- [3] 陆伟,陈汝君,李怀芳,等. 不同方案治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠28例临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(10):773-776.
- [4] 吉文倩,何娟,刘亚敏. 甲氨蝶呤两种给药方式联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效比较[J]. 中国药房, 2017, 28(24):3380-3383.
- [5] 白亮亮,李甜甜,李宗明,等. 刮宫术前行预防性子宫动脉栓塞治疗瘢痕妊娠的必要性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(1):47-50.
- [6] CAO GS, LIU RQ, LIU YY, et al. Menstruation recovery in scar pregnancy patients undergoing UAE and curettage and its influencing factors[J]. Medicine, 2018, 97(11):e9584.
- [7] 金力,陈蔚琳,周应芳. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)[J]. 全科医学临床与教育, 2017, 51(1):5-9.
- [8] 龙正锡,宋嫣. 经阴道彩色多普勒超声检查在妇科急症异位妊娠诊断中的应用价值[J]. 中国当代医药, 2018, 25(9):71-73.
- [9] 朱端荣,钱敏,戴雯. 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.
- [10] 刘晋英,谢洪哲. 剖宫产术后子宫瘢痕部位妊娠的诊治分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15):3480-3481.
- [11] 胡淑红. 不同方法治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的临床效果[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S1):165-167.
- [12] 邓玉艳,陆静,宋丁. 剖宫产瘢痕部位妊娠的超声分型及治疗效果的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(7):538-540.
- [13] 封全灵,熊祯祯,王智霞,等. 米非司酮对孕激素受体M阳性子宫肌癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(3):13-15.
- [14] 赵玲. 甲氨蝶呤囊内注射联合米非司酮治疗瘢痕妊娠的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1):18-20.
- [15] 赵岩岩,杜佳秋,朴英兰. 胚囊内甲氨蝶呤注射联合清宫术治疗瘢痕妊娠的临床疗效[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(2):141-142.
- [16] 王秦芳,仝亚红. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产子宫瘢痕妊娠的临床疗效及影响因素研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(5):133-134.
- [17] 陈为,黄立萍,车坤兰. 宫腔镜手术与子宫动脉栓塞治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(14):2333-2335.
- [18] 陈正云,赵立,阿斯燕·努斯拉提,等. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠实施子宫病灶切除术与子宫切除术的临床对比分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(2):98-102.

(收稿日期:2018-11-23;修回日期:2019-05-03)