

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.06.020

甲氨蝶呤联合平阳霉素双侧子宫动脉灌注治疗剖宫产 瘢痕妊娠疗效及安全性研究*

崔雪娇¹, 李英¹, 范玖香²

(1. 秦皇岛军工医院, 河北 秦皇岛 066000; 2. 河北港口集团有限公司港口医院, 河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤及平阳霉素治疗剖宫产瘢痕妊娠(CSP)的临床疗效,以及对阴道出血情况的影响。方法 选取秦皇岛军工医院2018年5月至2020年1月收治的CSP孕妇102例,随机分为观察组和对照组,各51例。两组患者均予注射用甲氨蝶呤,观察组患者加用注射用盐酸平阳霉素,均双侧子宫动脉灌注给药,每日1次,治疗1周。结果 观察组总有效率为92.16%,显著高于对照组的76.47% ($P < 0.05$);观察组患者在治疗后的第1,3,6,12天的 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,观察组患者的阴道出血量显著少于对照组,出血停止时间显著短于对照组 ($P < 0.05$);随访期间,观察组患者的孕囊消失时间、 β -HCG复常时间、月经复常时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(13.73%比9.80%, $P = 0.290 > 0.05$)。结论 甲氨蝶呤联合平阳霉素双侧子宫动脉灌注治疗CSP,能迅速降低患者的 β -HCG水平,减少阴道出血,改善预后。

关键词:剖宫产瘢痕妊娠;子宫动脉灌注;甲氨蝶呤;平阳霉素; β -人绒毛膜促性腺激素;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)06-0071-03

Efficacy and Safety of Bilateral Uterine Artery Infusion of Methotrexate and Pingyangmycin in the Treatment of Patients with Cesarean Scar Pregnancy

CUI Xuejiao¹, LI Ying¹, FAN Jiuxiang²

(1. Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066000; 2. Port Hospital of Hebei Port Group Co., Ltd., Qinhuangdao, Hebei, China 066000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bilateral uterine artery infusion of methotrexate and pingyangmycin in the treatment of patients with cesarean scar pregnancy(CSP) and its effect on vaginal bleeding. **Methods** Totally 102 pregnant women with CSP admitted to the Qinhuangdao Military Hospital from May 2018 to January 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Methotrexate for Injection, on this basis, the patients in the observation group were treated with Pingyangmycin Hydrochloride for Injection, all the patients were administrated by bilateral uterine artery infusion for one week with once a day. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.16%, which was significantly higher than 76.47% of the control group ($P < 0.05$). The level of β -human chorionic gonadotropin(β -hCG) in the observation group was significantly lower than that in the control group on the first, third, sixth and twelfth day after treatment ($P < 0.05$). During the treatment, the amount of vaginal bleeding in the observation group was significantly less than that in the control group, and the bleeding stop time in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). During the follow-up period, the gestational sac disappearance time, β -hCG normalization time and menstrual normalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.73% vs. 9.80%, $P = 0.290 > 0.05$). **Conclusion** Bilateral uterine artery infusion of methotrexate and pingyangmycin in the treatment of patients with CSP can rapidly improve the level of β -hCG, reduce vaginal bleeding and improve the prognosis.

Key words: cesarean scar pregnancy; uterine artery perfusion; methotrexate; pingyangmycin; β -human chorionic gonadotropin; clinical efficacy

剖宫产瘢痕妊娠(CSP)是孕妇首次妊娠以剖宫产手术方式分娩后,其再次妊娠时孕囊、胎盘组织着床位置正好位于剖宫产手术切口处而出现的病理性妊娠过程^[1-2]。CSP可导致患者出现阴道大量不规则流血,严重者可造成子宫破裂。CSP为异位妊娠常见类型,由于其早期症状为停经后阴道出现不规则流血,可能被误

诊为宫内早孕或输卵管妊娠等。随着剖宫产手术的增多,CSP的发生率逐年升高^[3-4]。CSP为剖宫产术后远期潜在的严重并发症,盲目清宫治疗可能引发子宫破裂及阴道大出血,导致子宫被切除,甚至危及生命。甲氨蝶呤属抗叶酸类药物,临床广泛应用于CSP的保守治疗,但对性激素水平的改善效果欠佳,且患者有大出血和子宫

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20201309]。

第一作者:崔雪娇,女,大学本科,主治医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)zongjie6064@163.com。

破裂的危险^[5-6]。平阳霉素属抗肿瘤类药物,用于治疗 CSP 可改善患者的阴道出血状况^[7]。本研究中探讨了双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤和平阳霉素治疗 CSP 的临床疗效及对患者阴道出血情况的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会妇产科学分会计划生育学组《剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)》相关诊断标准^[8]并确诊;有剖宫产手术史;对本研究拟用药物无严重过敏反应;能耐受本研究中的治疗方案。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾功能不全;合并其他妇科疾病;基础资料、临床检测资料缺失或不完整;随访期间失访;中途自愿退出本研究。

病例选择与分组:选取秦皇岛军工医院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 CSP 孕妇 102 例,随机分为观察组和对照组,各 51 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($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	胚囊大小 (cm)	停经时间 (d)	距上次剖宫产 时间(年)
观察组	34.78 ± 7.23	23.67 ± 2.87	3.78 ± 0.97	43.23 ± 7.97	3.87 ± 1.68
对照组	33.36 ± 8.08	23.23 ± 2.90	3.67 ± 0.92	45.28 ± 8.45	4.10 ± 1.79
<i>t</i> 值	0.935	0.770	0.588	1.260	0.669
<i>P</i> 值	0.352	0.443	0.558	0.210	0.505

1.2 方法

两组患者均予注射用甲氨蝶呤(山西普德药业股份有限公司,国药准字 H14022462,规格为每瓶 5 mg)30 mg,观察组患者加用注射用盐酸平阳霉素(吉林敖东药业集团延吉股份有限公司,国药准字 H20123357,规格为每瓶 8 mg)8 mg,均加入 0.9% 氯化钠注射液 50 mL,行双侧子宫动脉灌注,每日 1 次,连续治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

分别于治疗前及治疗后第 1,3,6,12 天采集患者空腹静脉血各约 3 mL,离心,分离得血清,以 Invitrogen

iBright 全能型化学免疫分析仪(美国 Thermo Fisher 公司)、采用化学免疫发光法检测 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平;记录患者治疗期间的阴道出血量、出血停止时间;记录患者 3 个月随访期间的孕囊消失时间、 β -HCG 复常时间、月经复常时间。

疗效判定^[8]:显效,临床症状、体征均已消失, β -HCG 水平复常,预后效果显著;有效,症状、体征均有一定好转, β -HCG 水平在第 25 天时复常;无效,各项症状、体征均无显著改善, β -HCG 水平未降至正常范围。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:观察治疗期间患者恶心呕吐、肾脏损伤、皮疹、发热等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

CSP 常与子宫内膜的异常通道和剖宫产瘢痕处的缺损存在一定联系,易造成孕囊、胚胎等组织在瘢痕处

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 51$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(50.98)	21(41.18)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	23(45.10)	16(31.37)	12(23.53)	39(76.47)
χ^2 值				4.744
<i>P</i> 值				0.029

表 3 两组患者阴道出血情况比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab. 3 Comparison of vaginal bleeding between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	出血量(mL)	出血停止时间(d)
观察组	36.29 ± 8.23	2.93 ± 1.02
对照组	43.76 ± 9.94	3.72 ± 1.35
<i>t</i> 值	4.134	3.334
<i>P</i> 值	0.000	0.000

表 4 两组患者 β -HCG 水平比较($\bar{X} \pm s, IU/L, n = 51$)

Tab. 4 Comparison of β -hCG levels between the two groups($\bar{X} \pm s, IU/L, n = 51$)

组别	治疗前	治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 6 天	治疗第 12 天
观察组	1 098.38 ± 209.32	767.12 ± 103.32*	482.83 ± 87.36*	271.16 ± 33.11*	78.32 ± 12.09*
对照组	1 045.31 ± 211.76	833.87 ± 121.75*	550.23 ± 90.31*	301.37 ± 35.09*	87.10 ± 13.09*
<i>t</i> 值	1.273	2.985	3.831	4.472	3.519
<i>P</i> 值	0.206	0.004	0.000	0.000	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$.

表5 两组患者随访结果比较($\bar{X} \pm s, d, n = 51$)

Tab. 5 Comparison of follow-up results between the two groups
($\bar{X} \pm s, d, n = 51$)

组别	孕囊消失时间	β -HCG 复常时间	月经复常时间
观察组	21.87 $\pm$ 5.34	27.09 $\pm$ 6.12	38.44 $\pm$ 7.38
对照组	25.27 $\pm$ 6.18	32.07 $\pm$ 6.98	44.02 $\pm$ 7.93
t 值	2.973	3.831	3.679
P 值	0.004	0.000	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 51$]

组别	恶心呕吐	肾脏损伤	皮疹	发热	合计
观察组	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	7(13.73)
对照组	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	5(9.80)
χ^2 值					1.325
P 值					0.290

着床,引起阴道不规则出血等,严重者可导致子宫破裂等。盲目的清宫治疗可能引发子宫破裂及阴道大出血。对于非高危 CSP,可采取药物保守治疗,给予相应的药物经子宫动脉灌注治疗杀死孕囊。目前,应用较多的药物为甲氨蝶呤,通过干扰孕囊处的 DNA、RNA 及蛋白质的合成和胚胎滋养细胞分裂,从而导致胚胎细胞的凋亡^[9]。但单纯给予甲氨蝶呤子宫动脉灌注治疗后患者 β -HCG 水平降幅较小,且有大出血和子宫破裂的可能^[10]。

本研究中,观察组的临床疗效好于对照组,且 β -HCG 水平低于对照组,表明两药联用能提高对 CSP 的疗效。平阳霉素可抑制肿瘤细胞 DNA 合成,破坏毛细血管着床,促进血管变性激化^[11],加速血管硬化,诱导孕囊包块的凋亡和吸收^[12]。甲氨蝶呤可有效改善血液循环,促进孕囊包块吸收,通过联合平阳霉素,可进一步增强子宫平滑肌的收缩频率,促使子宫内膜坏死组织脱落,还有利于促进子宫内膜的修复及生长^[13-14]。观察组患者 β -HCG 水平急剧下降,可能是高浓度的平阳霉素聚集急性破坏胚胎血供所致。观察组患者出血量少于对照组,出血停止时间短于对照组。表明两药联用能改善单用甲氨蝶呤治疗后的阴道大出血现象^[15]。随访期间,观察组患者的包块消失时间、 β -HCG 复常时间、月经复常时间均短于对照组,表明两药联用预后良好。在治疗安全性方面,两组不良反应均处于较低水平。

综上所述,甲氨蝶呤联合平阳霉素双侧子宫动脉灌注治疗 CSP,能迅速改善患者的 β -HCG 水平,减少阴道出血,改善预后。

参考文献

- [1] QIU J, FU YF, HUANG XH, et al. Acute pulmonary embolism in a patient with cesarean scar pregnancy after receiving uterine artery embolization: a case report[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management, 2018, 14(12): 117-120.
- [2] TUMENJARGAL A, TOKUE H, KISHI H, et al. Uterine Artery Embolization Combined with Dilation and Curettage for the Treatment of Cesarean Scar Pregnancy: Efficacy and Future Fertility[J]. CardioVascular and Interventional Radiology, 2018, 41(8): 1-9.
- [3] 于峰, 郑敏. 剖宫产术后瘢痕妊娠患者经阴道子宫瘢痕妊娠病灶切除术治疗效果及 β -hCG 水平观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 28(3): 299-301.
- [4] 周逸雪, 林英, 李云云. 子宫瘢痕部位妊娠诊治现状及研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2869-2873.
- [5] SHI YW, XIE C, HE Y, et al. Efficacy and adverse reactions of methotrexate in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: A case series study[J]. Medicine, 2018, 23(12): 3829-3833.
- [6] 汤慕群, 李展妹, 张泳珊. 甲氨蝶呤妊娠囊内注射联合米非司酮口服在子宫瘢痕妊娠治疗中的应用[J]. 海南医学, 2017, 28(13): 2179-2180.
- [7] 高雁, 夏宇, 周晓东. 平阳霉素碘油乳剂治疗肝血管瘤的临床及超声学疗效评价[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 99-100.
- [8] 中华医学会妇产科学分会计划生育学组. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8): 568-572.
- [9] 王瑞鹏, 蔡洁. 剖宫产瘢痕妊娠患者甲氨蝶呤胎囊注射联合 B 超监测下清宫术的疗效分析[J]. 安徽医学, 2018, 40(3): 291-293.
- [10] WANG S, RAJLUXMEE B, MA XY, et al. Management of Caesarean scar pregnancy with or without methotrexate before curettage: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2018, 18(1): 289-294.
- [11] 王翠翠, 钟红平, 谢坤霞, 等. 平阳霉素加地塞米松肿瘤囊腔内注射治疗小儿颈部巨大淋巴管瘤临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(1): 179-181.
- [12] 魏伟. 剖宫产瘢痕妊娠应用平阳霉素联合甲氨蝶呤注射治疗的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2017, 32(15): 191-192.
- [13] 汪永平, 岳红萍, 费利虎, 等. 用氨甲喋呤+平阳霉素碘油乳剂介入治疗高风险子宫疤痕妊娠[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(8): 1491-1493.
- [14] 汪永平, 胡红文, 温勇坚, 等. 子宫动脉栓塞术在综合治疗高风险子宫瘢痕妊娠中的作用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13(1): 21-24.
- [15] PĘDRASZEWSKI P, EDYTA W, PANEK W, et al. Cesarean scar pregnancy - a new challenge for obstetricians[J]. Journal of Ultrasonography, 2018, 18(72): 56-62.

(收稿日期: 2020-05-12; 修回日期: 2020-08-12)