

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.017

米非司酮联合双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤治疗 剖宫产瘢痕妊娠临床评价*

李 英¹, 范玖香², 崔雪娇¹

(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 研究米非司酮联合双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤(MTX)治疗剖宫产瘢痕妊娠(CSP)的临床疗效,以及对血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平的影响。方法 选取秦皇岛军工医院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 CSP 患者 74 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 37 例。两组患者均口服米非司酮片,并超声引导下清宫,治疗组患者加用双侧子宫动脉灌注 MTX。结果 治疗组有效率为 91.89%,显著高于对照组的 67.57% ($P < 0.05$);治疗组患者清宫术时间、 β -HCG 转阴时间、孕囊消失时间、月经恢复时间和住院时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$);治疗组患者术后的 β -HCG 水平显著低于对照组,孕酮、雌二醇、黄体生成素、卵泡刺激素水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);治疗组不良反应发生率为 5.41%,显著低于对照组的 24.32% ($P < 0.05$)。结论 米非司酮联合双侧子宫动脉灌注 MTX 治疗 CSP,可缩短清宫术时间和 β -HCG 转阴时间,改善 β -HCG 水平,且对性激素水平无明显不良影响。

关键词:剖宫产瘢痕妊娠;米非司酮;双侧子宫动脉灌注;甲氨蝶呤; β -人绒毛膜促性腺激素

中图分类号:R969.4;R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0058-03

Efficacy Evaluation of Mifepristone Combined with Bilateral Uterine Artery Infusion of Methotrexate in the Treatment of Patients with Cesarean Scar Pregnancy

LI Ying¹, FAN Jiuxiang², CUI Xuejiao¹

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

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of mifepristone combined with bilateral uterine artery infusion of methotrexate(MTX) in the treatment of patients with cesarean scar pregnancy(CSP),and the effect on the level of serum human chorionic gonadotropin β (β -HCG). **Methods** A total of 74 patients with CSP admitted to the Qinhuangdao Military Hospital were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method,37 cases in each group. The patients in the two groups were given the oral treatment of Mifepristone Tablets and ultrasound-guided uterine clearance,on this basis,the patients in the treatment group were treated with bilateral uterine artery perfusion of MTX. **Results** The effective rate of the treatment group was 91.89%,which was significantly higher than 67.57% of the control group ($P < 0.05$). The time of curettage,the time of β -HCG turning negative,the time of gestational sac disappearing,the time of menstrual recovery and the length of stay in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The level of β -HCG in the treatment group was significantly lower than that in the control group,while the levels of progesterone,estradiol,luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was 5.41%,which was significantly lower than 24.32% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mifepristone combined with bilateral uterine artery infusion of MTX in the treatment of patients with CSP can shorten the time of curettage and β -HCG turning negative,improve the level of β -HCG,and has no obvious adverse effect on the level of sex hormone.

Key words:cesarean scar pregnancy;mifepristone;bilateral uterine artery infusion;methotrexate;human chorionic gonadotropin β

剖宫产瘢痕妊娠(CSP)为临床常见异位妊娠,是指剖宫产患者再次妊娠时,孕囊在切口瘢痕处着床。随着剖宫产分娩率的升高,我国 CSP 发生率逐年上升^[1]。早期盲目刮宫,可引起阴道大出血、晚期子宫破裂等,严重者甚至需要切除子宫,从而丧失生育能力。大部分 CSP 患者为保留子宫,更倾向于药物治疗^[2],选择较多的药物有米非司酮和甲氨蝶呤(MTX)。米非司酮属合成类固

醇,可在拮抗孕酮的同时竞争性结合内源性孕酮受体,促进分泌内源性前列腺素,降低黄体生成素(LH)水平,使黄体萎缩,从而导致孕囊死亡^[3]。MTX 属叶酸拮抗剂,可阻止四氢叶酸和 DNA 合成,从而抑制胚胎生长发育,其治疗 CSP 疗效与给药剂量相关^[4],但毒副反应明显,患者治疗依从性差。此外,作为紧急止血措施的子宫动脉栓塞灌注,可提高 CSP 胚胎杀死概率和刮宫安全性。

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20201309]。

第一作者:李英,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)yeqiren485@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n=37$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($\bar{X} \pm s, n=37$)

组别	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	距上次剖宫产时间(年)	停经时间(d)
对照组	31.26 ± 2.14	3.28 ± 1.21	1.23 ± 0.32	2.11 ± 0.57	48.02 ± 9.23
治疗组	31.32 ± 2.08	3.30 ± 1.17	1.24 ± 0.31	2.14 ± 0.53	47.96 ± 9.45
<i>t</i> 值	0.115	0.072	0.138	0.235	0.028
<i>P</i> 值	0.909	0.943	0.892	0.815	0.978

本研究中探讨了米非司酮联合双侧子宫动脉灌注 MTX 治疗 CSP 的临床疗效,以及对患者血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 CSP 临床诊断标准^[5];经临床影像学检查及 β -HCG、阴道流血、剖宫产史等临床表现确诊;孕囊与瘢痕位置分型为 II 型;有子宫下段剖宫史;彩色超声显示子宫瘢痕处出现高速低阻血流,阻力指数低于 0.5。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;精神障碍;认知功能异常;凝血功能异常。

病例选择与分组:选取秦皇岛军工医院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 CSP 患者 74 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 37 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。

1.2 方法

两组患者均口服米非司酮片(浙江仙琚制药有限公司,国药准字 H10950347,规格为每片 25 mg),每次 25 mg,每日 1 次,连续用药 3 d,以使 β -HCG 降至正常。治疗组患者加用双侧子宫动脉灌注甲氨蝶呤注射液(Pfizer Australia Pty Ltd,进口药品注册证号 H20140205,规格为每瓶 50 mg:2 mL),患者术前 6 h 禁食,取仰卧位,常规消毒铺巾,根据 Seldinger 法行双侧子宫动脉穿刺,并经导管鞘引入导管,行双侧髂内动脉造影明确子宫动脉血供状态,供血良好一侧灌注 MTX 100 mg,对侧灌注 50 mg,用明胶海绵栓塞双侧子宫动脉;栓塞后复查造影,满意后拔管;双侧子宫动脉灌注 MTX 48 h 后,两组患者在超声引导下清宫术。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:记录清宫术时间、 β -HCG 转阴时间、孕囊消失时间、月经恢复时间、住院时间。分别于手

术前后取清晨空腹肘静脉血各 5 mL,置不含抗凝剂的试管自然凝集 20 min,离心,取血清,采用电化学发光免疫分析法测定孕酮(P)、雌二醇(E₂)、LH 和卵泡刺激素(FSH)水平。

疗效判定:瘢痕处孕囊缩小或消失,B 超检查瘢痕部位无异常回声,血 β -HCG 水平持续下降至正常范围即为治疗成功;血 β -HCG 连续 2 次下降 $< 15\%$ 或 B 超检查瘢痕部位回声异常增大,且血流丰富或腹腔或阴道内大出血即为治疗失败。

安全性:观察治疗期间患者多汗、头晕、恶心、腹痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗组中,治疗成功 34 例,失败 3 例,有效率为 91.89%;对照组中,治疗成功 25 例,失败 12 例,有效率为 67.57%。两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

CSP 是剖宫产术后远期潜在的严重并发症,常见临床表现有腹痛、阴道流血、停经等。目前,CSP 的发病机制尚不明确,剖宫产术中肌层及子宫内层膜断裂可能是导致瘢痕愈合不良的原因,从而提高了孕囊在子宫瘢痕位置着床的概率。早诊断早干预是保证 CSP 患者生命安全的主要手段^[6]。绒毛滋养细胞进入子宫肌层,植入甚至穿透子宫壁,受瘢痕组织薄弱、收缩能力不足的影响,易出现大出血、子宫破裂等危及生命的并发症,临床强烈建议即刻终止妊娠。在 CSP 的保守治疗中,米非司酮和 MTX 等药物是首选。米非司酮属抗孕激素药物,在机

表2 两组患者临床指标比较($\bar{X} \pm s, n=37$)

Tab. 2 Comparison of clinical indicators between the two groups($\bar{X} \pm s, n=37$)

组别	清宫术时间(min)	β -HCG 转阴时间(d)	孕囊消失时间(d)	月经恢复时间(d)	住院时间(d)
对照组	44.35 ± 3.47	28.36 ± 1.41	28.02 ± 1.63	44.23 ± 3.24	22.46 ± 1.42
治疗组	32.16 ± 4.13	23.57 ± 1.28	24.85 ± 1.76	35.63 ± 2.58	17.86 ± 1.53
<i>t</i> 值	13.746	15.300	8.038	12.630	13.405
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者 β -HCG 和性激素水平比较 ($\bar{X} \pm s, n=37$)
Tab.3 Comparison of β -HCG and sex hormone levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n=37$)

指标	对照组		治疗组	
	术前	术后	术前	术后
β -HCG(U/mL)	36.36 $\pm$ 10.13	4.86 $\pm$ 0.96*	35.95 $\pm$ 11.24	2.62 $\pm$ 0.87**
P(nmol/L)	1.58 $\pm$ 0.54	1.32 $\pm$ 0.56*	1.60 $\pm$ 0.51	1.51 $\pm$ 0.37*
E ₂ (pmol/L)	274.26 $\pm$ 24.14	257.31 $\pm$ 21.44*	275.62 $\pm$ 23.57	273.63 $\pm$ 25.12*
LH(U/L)	10.23 $\pm$ 2.14	9.24 $\pm$ 1.57*	10.19 $\pm$ 2.20	10.05 $\pm$ 2.18*
FSH(U/L)	432.56 $\pm$ 15.62	422.36 $\pm$ 16.20*	431.62 $\pm$ 14.23	431.02 $\pm$ 13.54*

注:与本组术前比较,* $P<0.05$;与对照组术后比较,** $P<0.05$ 。

Note: Compared with those before the operation, * $P<0.05$; compared with those in the control group, ** $P<0.05$.

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%), $n=37$]
Tab.4 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n=37$]

组别	多汗	头晕	恶心	腹痛	合计
对照组	3(8.11)	1(2.70)	2(5.41)	3(8.11)	9(24.32)
治疗组	1(2.70)	0(0)	0(0)	1(2.70)	2(5.41)
χ^2 值	5.232				
P 值	0.022				

体中作用时通过竞争性结合 P 受体而降低 P 水平;在下丘脑-垂体系统中,则可抑制垂体分泌促性腺激素,降低 LH 水平;作用于妊娠子宫时,促使绒毛滋养细胞变性坏死,从而降低 β -HCG 水平^[7]。MTX 是叶酸还原酶抑制剂,作用机制为阻滞叶酸代谢,抑制 DNA 合成,阻止胚胎生长,加速其坏死、脱落^[8]。

给药方式可在一定程度上影响药效^[9]。子宫动脉灌注 MTX 联合清宫术是介于保守治疗和手术间的治疗方式^[10],优势在于提高药物局部作用浓度,延长药物作用时间,提高杀胚效果;同时局部给药,降低了使用剂量,从而减轻了药品不良反应。此外,子宫动脉灌注 MTX 阻断 CSP 血供,可有效减少出血,胚胎组织变性坏死加快。栓塞部位血管再通前给予清宫术,可降低大出血风险,进一步保留患者的子宫和生育能力。本研究结果显示,治疗组有效率高于对照组,清宫术时间、 β -HCG 转阴时间、孕囊消失时间、月经恢复时间和住院时间均明显短于对照组,与李荣等^[11]的研究结论一致。

在清宫术前进行的介入治疗,彻底清除胚囊,有助于加快血 β -HCG 水平下降,从而改善患者上述住院时间等临床指标^[12]。血 β -HCG 水平下降幅度与患者预后呈正相关,持续性异位妊娠的发生概率下降^[13-14]。本研究中,治疗组患者术后的 β -HCG 水平明显下降,且低于对照组,P、E₂、LH、FSH 水平变化不明显,原因可

能为子宫动脉灌注 MTX 仅对病灶处动脉血管产生影响,卵巢处供血和激素分泌功能不受影响^[15]。用药安全性方面,治疗组患者不良反应发生率较对照组低。分析其原因,子宫动脉灌注 MTX 升高了局部用药浓度,降低了用药剂量,因此药品不良反应减少。

综上所述,米非司酮联合双侧子宫动脉灌注 MTX 治疗 CSP,可缩短清宫术时间和 β -HCG 转阴时间,改善 β -HCG 水平,且对性激素水平无明显不良影响。

参考文献

- [1] 谭廷廷,孙秋蕾,罗 莉,等. 复发性剖宫产瘢痕妊娠发病危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(12):919-922.
- [2] 金 力. 剖宫产瘢痕妊娠期待治疗的利与弊[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(8):850-854.
- [3] 肖卓妮,程 丹,陈 娇,等. 从转诊患者看剖宫产瘢痕妊娠的规范化诊断与治疗[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(7):578-582.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 康彦君,班艳丽,张 腾,等. 子宫瘢痕妊娠实用临床分型及应用价值探讨[J]. 现代妇产科进展,2019,28(10):731-735.
- [7] 张 欢,杜树国,赵 云. 米非司酮配合 cook 球囊在瘢痕子宫胎儿畸形中晚期引产中的应用[J]. 华中科技大学学报(医学版),2018,47(5):612-614.
- [8] 王春庆,张红霞,杨保军,等. 氨甲蝶呤联合清宫术治疗子宫瘢痕妊娠[J]. 中国介入影像与治疗学,2018,15(10):581-585.
- [9] 吴沅峰,刘 维,赵文甲. 血清药理学方法对药理、药效学和新药研发的贡献[J]. 中国组织工程研究,2018,22(24):3914-3920.
- [10] 周 冰,黎良山,韩 俊,等. 剖宫产瘢痕妊娠两种治疗策略比较[J]. 介入放射学杂志,2019,28(6):574-577.
- [11] 李 荣,卢余莉,唐 晖. 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[J]. 中国药业,2019,28(23):37-39.
- [12] 王 乔,赵 霞. 剖宫产瘢痕妊娠的介入治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(8):847-850.
- [13] 张 岩,杨 彪,范 娟,等. 血清 β -人绒毛膜促性腺激素与 C-反应蛋白对胎膜早破妊娠患者宫内感染的预测效果[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(6):911-914.
- [14] 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.
- [15] 李 凡,袁礼红,周 萍. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠不同治疗方法的应用价值[J]. 中国全科医学,2019,22(7):830-833.

(收稿日期:2019-06-21;修回日期:2020-10-29)