

# 甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗瘢痕妊娠的疗效比较

宋佳玉<sup>1\*</sup>, 张清伟<sup>2#</sup>, 赵晓<sup>3</sup>, 张玉艳<sup>4</sup>, 王慧芬<sup>2</sup>, 付秀虹<sup>2</sup>(1.漯河医学高等专科学校药理教研室, 河南漯河 462002; 2.漯河医学高等专科学校第一附属医院/漯河市中心医院妇产科, 河南漯河 462002; 3.濮阳市油田总医院超声科, 河南濮阳 457000; 4.漯河医学高等专科学校第三附属医院彩超室, 河南漯河 462000)

中图分类号 R714.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3774-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.11

**摘要** 目的:比较甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗瘢痕妊娠(CSP)的疗效和安全性。方法:回顾性分析56例CSP患者资料,按给药方式的不同分为A组(26例)和B组(30例)。A组患者给予甲氨蝶呤50 mg/m<sup>2</sup>,囊内注射,1周1次,1周后若人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)下降 $\leq 50\%$ ,再给予甲氨蝶呤;若 $\beta$ -HCG下降 $> 50\%$ ,不给予甲氨蝶呤,待 $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml时,行宫腔镜下病灶电切术。B组患者给予甲氨蝶呤50 mg/m<sup>2</sup>,肌内注射,1周1次,1周后若 $\beta$ -HCG下降 $\leq 50\%$ ,再给予甲氨蝶呤;若 $\beta$ -HCG下降 $> 50\%$ ,不给予甲氨蝶呤,待 $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml时,行宫腔镜下病灶电切术。观察两组患者的手术成功率,治疗前及治疗后4、7、10、14 d  $\beta$ -HCG,治疗前及治疗后7、14 d CSP包块直径及不良反应发生情况。结果:两组患者手术成功率、治疗前后CSP包块直径比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 $\beta$ -HCG均显著低于同组治疗前,14 d $< 10$  d $< 7$  d $< 4$  d, A组低于B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。A组患者不良反应发生率显著低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗CSP疗效均较好,但甲氨蝶呤囊内注射的安全性优于肌内注射。

**关键词** 甲氨蝶呤;瘢痕妊娠;囊内注射;肌内注射;宫腔镜

## Comparison of the Efficacy of Methotrexate with Different Methods of Administration Combined with Hysteroscopy in the Treatment of Scar Pregnancy

SONG Jia-yu<sup>1</sup>, ZHANG Qing-wei<sup>2</sup>, ZHAO Xiao<sup>3</sup>, ZHANG Yu-yan<sup>4</sup>, WANG Hui-fen<sup>2</sup>, FU Xiu-hong<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacology, Luohe Medical College, Henan Luohe 462002, China; 2.Dept. of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Luohe Medical College/Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462002, China; 3.Dept. of Ultrasonography, Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000, China; 4.Dept. of Color Ultrasonic Room, the Third Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Henan Luohe 462000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of methotrexate with different methods of administrations combined with hysteroscopy in the treatment of scar pregnancy (CSP). METHODS: Data of 56 CSP patients were retrospectively analyzed and divided into group A(26 cases) and group B(30 cases) by different methods of administrations. The fluid in group A was injected methotrexate 50 mg/m<sup>2</sup> into the capsule, once a week. After 1 week, if the  $\beta$ -HCG was decreased less than or equal to 50%, the patient was additionally injected methotrexate; and if the  $\beta$ -HCG was decreased more than 50%, no more methotrexate was given, the lesion electrosurgical excision was conducted under hysteroscopy when  $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml. Group B was injected methotrexate 50 mg/m<sup>2</sup> into muscle, once a week. After 1 week, if  $\beta$ -HCG was decreased less than or equal to 50%, the patient was additionally injected methotrexate; and if the  $\beta$ -HCG was decreased more than 50%, no more methotrexate was given, the lesion electrosurgical excision was conducted under hysteroscopy when  $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml. The clinic data was observed, including success rate,  $\beta$ -HCG before and 4, 7, 10 and 14 d after treatment and the mass diameter of CSP before and 7 and 14 d after treatment in 2 groups. The incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: There were no significant differences in the success rate, mass diameter of CSP before and after treatment between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the  $\beta$ -HCG in 2 groups was significantly lower than before, 14 d $< 10$  d $< 7$  d $< 4$  d, and group A was lower than group B, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in group A was significantly lower than group B, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Methotrexate with different methods of administrations combined with hysteroscopy has good efficacy in the treatment of CSP, however, the safety of intracapsular injection is better than intramuscular injection.

**KEYWORDS** Methotrexate; Scar pregnancy; Intracapsular injection; Intramuscular injection; Hysteroscopy

\* 讲师, 硕士。研究方向: 临床药理。E-mail: 2007songjiayu@163.com

# 通信作者: 主治医师, 讲师, 硕士。研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: zhangqingwei2007@163.com

剖宫产瘢痕妊娠(Cesarean scar pregnancy, CSP)是指受精卵、孕囊或胚胎着床于剖宫产术后的切口瘢痕处,是一种较罕见的剖宫产远期并发症,发生率为0.05%,占异位妊娠的6.1%<sup>[1]</sup>。因无特征性临床表现,常被误诊为流产、输卵管妊娠或宫内早

孕,如盲目进行清宫手术会增加术中大出血和子宫切除的风险<sup>[2]</sup>。近年来,随着剖宫产率的增高,该病的发生率也呈逐年上升趋势。目前,该疾病的治疗仍处于探索阶段,尚无治疗指南。为此,在本研究中笔者比较了甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗CSP的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性分析漯河市中心医院2011年6月—2014年3月收治的56例CSP患者资料,年龄(31.37±2.07)岁,有1次剖宫产史34例,2次剖宫产史22例;手术方式均为子宫下段横切口。纳入标准:(1)均符合CSP诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)患者生命体征平稳,阴道流血少,无腹腔内出血征象;(3)妊娠时间<10孕周;(4)无化疗药物及宫腔镜手术禁忌;(5)治疗前均未行药物流产或清宫手术。排除标准:(1)阴道活动性出血;(2)CSP包块为外生型;(3)依从性差。按给药方式的不同将所有患者资料分为A组(26例)和B组(30例)。两组患者年龄、体质量、停经天数等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | n  | 年龄,岁       | 体质量,kg     | 停经天数        |
|----|----|------------|------------|-------------|
| A组 | 26 | 31.15±2.02 | 60.54±5.32 | 49.14±12.11 |
| B组 | 30 | 31.56±2.11 | 59.65±6.27 | 49.51±11.47 |

### 1.2 治疗方法

表2 两组患者治疗前后 $\beta$ -HCG比较( $\bar{x}\pm s$ , mIU/ml)

Tab 2 Comparison of  $\beta$ -HCG between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , mIU/ml)

| 组别 | n  | 治疗前               | 治疗后4 d            | 治疗后7 d            | 治疗后10 d           | 治疗后14 d          |
|----|----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| A组 | 26 | 7 935.57±1 165.56 | 5 199.48±569.45** | 4 347.27±452.87** | 1 303.86±144.63** | 604.71±106.52**  |
| B组 | 30 | 8 085.25±1 086.43 | 6 212.74±650.65*  | 5 544.53±458.02*  | 2 986.69±301.23*  | 1 771.47±259.09* |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与B组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. group B, \*\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后CSP包块直径比较

两组患者治疗前后CSP包块直径比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后CSP包块直径比较( $\bar{x}\pm s$ , cm)

Tab 3 Comparison of mass diameters of CSP between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , cm)

| 组别 | n  | 治疗前       | 治疗后7 d    | 治疗后14 d   |
|----|----|-----------|-----------|-----------|
| A组 | 26 | 3.06±1.03 | 3.15±1.18 | 3.10±0.96 |
| B组 | 30 | 3.11±1.15 | 3.20±0.89 | 3.07±1.05 |

### 2.3 两组患者手术成功率比较

A、B组患者手术成功率(96.15% vs. 90.80%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.4 不良反应

A组患者不良反应发生率显著低于B组,差异有统计学意义

A组患者在超声引导下穿刺抽出囊内液,后给予甲氨蝶呤(广东岭南制药有限公司,规格:0.1 g/支)50 mg/m<sup>2</sup>,囊内注射,1周1次,1周后若人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)下降 $\leq 50\%$ ,再给予甲氨蝶呤;若 $\beta$ -HCG下降 $> 50\%$ ,不给予甲氨蝶呤,待 $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml时,行宫腔镜下病灶电切术。B组患者给予甲氨蝶呤50 mg/m<sup>2</sup>,肌肉注射,1周1次,1周后若 $\beta$ -HCG下降 $\leq 50\%$ ,再给予甲氨蝶呤;若 $\beta$ -HCG下降 $> 50\%$ ,不给予甲氨蝶呤,待 $\beta$ -HCG $< 1\ 000$  mU/ml时,行宫腔镜下病灶电切术。

### 1.3 观察指标

观察两组患者的手术成功率,治疗前及治疗后4、7、10、14 d  $\beta$ -HCG,治疗前及治疗7、14 d的CSP包块直径,并记录不良反应发生情况。手术成功:治疗过程中无大出血、 $\beta$ -HCG恢复正常、子宫切口处无残留。成功率=成功例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 $\beta$ -HCG比较

治疗前,两组患者 $\beta$ -HCG比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 $\beta$ -HCG均显著低于同组治疗前,14 d $< 10$  d $< 7$  d $< 4$  d,且A组低于B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of incidence of adverse reactions (case)

| 组别 | n  | 胃肠道反应 |    |     |    | 白细胞下降 | 血小板下降 | 脱发 | 发热 | 总发生率, % |
|----|----|-------|----|-----|----|-------|-------|----|----|---------|
|    |    | I     | II | III | IV |       |       |    |    |         |
| A组 | 26 | 3     | 1  | 0   | 0  | 2     | 1     | 0  | 0  | 26.92   |
| B组 | 30 | 4     | 2  | 1   | 0  | 5     | 3     | 1  | 1  | 56.67   |

## 3 讨论

由于CSP可导致子宫破裂和大出血,故一经确诊应尽快终止妊娠<sup>[4]</sup>。目前,国内对CSP的治疗主要为手术治疗和药物保守治疗。手术治疗以控制出血、清除病灶为原则,常在发生难以控制的出血或子宫破裂时,根据患者情况行全子宫切除术、瘢痕修补术、病灶部位楔形切除术等。药物保守治疗以杀死胚胎组织、保留子宫、保持生育能力、减少出血为主。目前,

临床常用的方案为药物保守治疗后进行手术治疗,但由于术前用药时间长,从而导致依从性差,影响疗效。因此,如何选用有效药物以迅速降低滋养细胞的活性已成为治疗CSP成功的关键。

宫腔镜是一种微创手术,能直视血管分布及胚胎种植部位<sup>[6]</sup>,从而取出胚胎,对出血点进行电凝止血,具有出血少、创伤小、手术时间短、术后恢复快等优点。

甲氨蝶呤为常用的杀胚药物,滋养细胞对其敏感性极高。Barnhart K<sup>[6]</sup>等研究表明,应用甲氨蝶呤几分钟后即可使滋养细胞内叶酸失去活性,24 h内可使滋养细胞核苷酸的合成受到抑制,最终导致其死亡。其主要作用机制为:结合并抑制二氢叶酸还原酶,使细胞内的二氢叶酸不能转变为四氢叶酸,脱氧尿苷酸不能转变为脱氧嘧啶核苷酸,从而干扰和抑制细胞内核酸合成,影响滋养细胞代谢,抑制滋养细胞生长,从而导致胚胎停止发育、坏死、脱落,最终被吸收,对以后妊娠无影响。目前,甲氨蝶呤治疗CSP的给药方式有肌内注射和囊内注射。但自从Feichtinger W等<sup>[7]</sup>报道了囊内注射甲氨蝶呤可治疗异位妊娠后,该治疗方法就被临床广泛应用。

本研究结果显示,两组患者手术成功率、治疗前后两组患者CSP包块直径比较,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者 $\beta$ -HCG均显著低于同组治疗前,14 d<10 d<7 d<4 d,且A组低于B组,差异均有统计学意义。这说明,囊内给药可迅速降低 $\beta$ -HCG,与相关文献报道一致<sup>[8-9]</sup>。这可能与甲氨蝶呤半衰期短且妊娠组织被纤维瘢痕组织包绕、血运较差、局部血药浓度低有关,而囊内给药可提高局部血药浓度,尽快终止妊娠。在研究过程中,A组和B组中分别有2例和6例患者用药3~4 d后 $\beta$ -HCG出现一过性“反跳现象”,可能是用药后滋养细胞坏死, $\beta$ -HCG短时间内大量释放入血液中所致,但也不能排除药物剂量不足、滋养细胞活性高等可能。

在安全性方面,A组患者不良反应发生率显著低于B组,差异有统计学意义。这可能与肌内注射给药时全身血药浓度高,药物在增殖快的正常细胞(如消化道黏膜上皮细胞、肝细胞、血细胞等)内滞留所导致的蓄积性毒性有关。

综上所述,甲氨蝶呤不同给药方式联合宫腔镜治疗CSP

疗效均较好,但甲氨蝶呤囊内注射的安全性优于肌内注射。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Rajakumar C, Agarwal S, Khalil H, et al. Caesarean scar pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015, 37(3):199.
- [2] Fylstra DL, Pound-Chang T, Miller MG, et al. Ectopic pregnancy within a cesarean delivery scar: a case report[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(2):302.
- [3] Litwicka K, Greco E. Caesarean scar pregnancy: a review of management options[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011, 23(6):415.
- [4] 周应芳,杨慧霞.重视剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的预防和处置[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(1):3.
- [5] Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment cesarean section scar[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(3):220.
- [6] Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate[J]. *Expert Opin on Pharmacother*, 2001, 2(3):409.
- [7] Feichtinger W, Kemeter P. Concerative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection[J]. *Lancet*, 1987, 1(8 529):381.
- [8] Donnez J, Godin PA, Bassil S. Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy with in a thin uterine scar [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104(10):1 216.
- [9] Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23(3):247.

(收稿日期:2014-11-05 修回日期:2015-07-14)

(编辑:陈 宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅