

# 甲氨蝶呤介入治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的临床观察

林娟\*, 闫咨儒(成都市妇女儿童中心医院, 成都 610091)

中图分类号 R714 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5098-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.18

**摘要** 目的:观察甲氨蝶呤介入治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠(CSP)的疗效和安全性。方法:40例CSP妇女随机分为对照组(20例)和观察组(20例)。对照组妊娠妇女给予甲氨蝶呤注射液1 mg/kg,肌内注射,每日1次;米非司酮片25 mg,口服,每日2次,均连用5 d。观察组妊娠妇女给予甲氨蝶呤注射液50 mg,经子宫动脉注入后用明胶海绵栓塞。两组妊娠妇女给药结束后检查血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)值,待 $\beta$ -HCG值降至 $\leq 2\ 000$  U/L后行清宫术;血 $\beta$ -HCG值 $> 2\ 000$  U/L者继续予以口服米非司酮片25 mg,每日2次,至血 $\beta$ -HCG值降至 $\leq 2\ 000$  U/L后行清宫术。观察两组妊娠妇女清宫出血量、确诊距手术间隔时间、术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间,记录不良反应发生情况。结果:观察组妊娠妇女清宫出血量显著低于对照组,确诊距手术间隔时间、术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间显著短于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组妊娠妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:甲氨蝶呤介入治疗CSP可有效减少清宫出血,缩短清宫手术等待时间及血 $\beta$ -HCG值恢复至正常的时间,且安全性较好。

**关键词** 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠;介入治疗;甲氨蝶呤;清宫术

## Clinical Observation of Methotrexate in the Interventional Treatment of Cesarean Scar Pregnancy

LIN Juan, YAN Ziru(Chengdu Women & Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of methotrexate in the interventional treatment of cesarean scar pregnancy (CSP). METHODS: 40 CSP women were randomly divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases). Control group pregnant women received methotrexate 1 mg/kg, intramuscular injection, once a day; mifepristone 25 mg, orally, twice a day, for 5 d. Observation group pregnant women received methotrexate 50 mg, gelatin sponge embolization was conducted after uterine artery injection. Human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) value was detected after administration, then curettage was conducted until  $\beta$ -HCG value decreased to less than or equal to 2 000 U/L; pregnant women still received mifepristone 25 mg if  $\beta$ -HCG value was higher than 2 000 U/L, then curettage was conducted until  $\beta$ -HCG value decreased to less than or equal to 2 000 U/L. The amount of bleeding, time distance to curettage, the time of  $\beta$ -HCG value to normal in 2 groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: The amount of bleeding in observation group was significantly lower than control group, time distance to curettage and the time of  $\beta$ -HCG value to normal were significantly shorter than control group, with statistical significances ( $P < 0.05$ ). And there were no obvious adverse reactions in 2 groups. CONCLUSIONS: Methotrexate can effectively reduce the bleeding in the interventional treatment of CSP, shorten the time distance of diagnosed to curettage and the time of  $\beta$ -HCG value to normal, with good safety.

**KEYWORDS** Cesarean scar pregnancy; Interventional treatment; Methotrexate; Curettage

剖宫产术后子宫瘢痕妊娠(Cesarean scar pregnancy, CSP)是指受精卵、滋养叶细胞种植于剖宫产术后子宫瘢痕处,而剖宫产切口通常选择在子宫下段,瘢痕位于子宫峡部,该瘢痕处肌壁薄弱且纤维组织多,此处妊娠后容易发生子宫破裂、大出血等严重并发症,危及妊娠妇女生命。针对CSP,现临床治疗原则为诊断后及时终止妊娠(孕早期),尽量保留患者生育功能,预防严重并发症。本研究中,笔者对40例剖宫产术后子宫瘢痕妊娠妇女分别采用甲氨蝶呤肌内注射联合米非司酮口服治疗与甲氨蝶呤介入治疗,并适时进行宫腔镜下清宫术,比较两种治疗方法的疗效和安全性,旨在为临床治疗方案的选择提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2014年1月—2015年12月我院妇产科收治的40例剖宫产术后子宫瘢痕妊娠妇女,按随机数字表法将所有妊娠妇女分为观察组(20例)和对照组(20例)。观察组妊娠妇女平

均年龄为( $27.30 \pm 3.43$ )岁,停经时间为( $55.90 \pm 5.46$ )d;对照组妊娠妇女平均年龄为( $29.40 \pm 3.44$ )岁,停经时间为( $56.20 \pm 6.84$ )d。两组妊娠妇女年龄、停经时间等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有妊娠妇女均签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)剖宫产史明确;(2)子宫内有妊娠囊。排除标准:(1)子宫瘢痕的形成非剖宫产导致;(2)瘢痕子宫非瘢痕部位妊娠。

### 1.3 治疗方法

对照组妊娠妇女给予甲氨蝶呤注射液(广东岭南制药有限公司,规格:0.1 g/支,批准文号:国药准字H20054692)1 mg/kg,肌内注射,每日1次;米非司酮片(湖北葛店人福药业有限责任公司,规格:25 mg/片,批准文号:国药准字H20033551)25 mg,口服,每日2次,均连用5 d。观察组妊娠妇女给予甲氨蝶呤注射液50 mg,经子宫动脉注入后用明胶海绵栓塞。两组妊娠妇女给药结束后检查血人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)值,待 $\beta$ -HCG值降至 $\leq 2\ 000$  U/L后行清宫术;血 $\beta$ -HCG值 $> 2\ 000$

\*医师。研究方向:妇产科学。E-mail:603956787@qq.com

U/L者继续予以口服米非司酮片25 mg,每日2次,至血 $\beta$ -HCG值降至 $\leq 2000$  U/L后行清宫术。

#### 1.4 观察指标

观察两组妊娠妇女在清宫手术中出血量(每块纱布完全浸透失血量计为15 ml)、确诊距手术间隔时间、术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间(手术后第1天开始算起),记录不良反应发生情况。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组妊娠妇女清宫出血量比较

观察组妊娠妇女清宫出血量显著少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 两组妊娠妇女清宫出血量比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	清宫出血量,ml
对照组	20	84.75 $\pm$ 27.98
观察组	20	45.25 $\pm$ 18.46*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

#### 2.2 两组妊娠妇女确诊距手术间隔时间比较

观察组妊娠妇女确诊距手术间隔时间显著短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组妊娠妇女确诊距手术间隔时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of time distance of diagnosed to operation between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	间隔时间,d
对照组	20	7.55 $\pm$ 1.09
观察组	20	2.40 $\pm$ 0.68*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

#### 2.3 两组妊娠妇女术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间比较

观察组妊娠妇女术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间显著短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组妊娠妇女术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of the time of  $\beta$ -HCG value to normal between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	所需时间,d
对照组	20	34.40 $\pm$ 8.48
观察组	20	25.25 $\pm$ 5.99*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group,\* $P < 0.05$

#### 2.4 不良反应

两组妊娠妇女治疗期间均未见明显不良反应发生。

### 3 讨论

近年来已有许多关于CSP的报道,以停经后阴道流血为主要症状,其次为不规则阴道流血或下腹隐痛,或者无任何临床症状。目前,CSP没有明确的病理生理学指标,即胚胎是正常的,但滋养叶细胞种植在剖宫产瘢痕部位<sup>[1]</sup>,通过侵入缺损的子宫肌层生长<sup>[2]</sup>,甚至植入穿透子宫壁。假定滋养叶细胞可以侵入任何微小的病变,那么它也可以植入由其他原因导致的子宫病损,如肌瘤切除术、宫腔镜检查<sup>[3]</sup>。CSP妊娠囊从瘢痕处向肌层内深入种植,在妊娠早期即可引起子宫穿孔、破

裂、出血,出血量的多少可能与滋养叶细胞植入肌层深浅相关,如未及时处理,可危及CSP妇女生命。CSP能否保留子宫及生育能力与快速的诊断和及时正确的处理密切相关<sup>[4]</sup>。CSP的治疗目标是杀灭胚胎活性,降低出血的风险,在妊娠囊破裂出血前保留子宫及其生育能力<sup>[5]</sup>。

CSP目前尚缺乏统一的治疗方案。本研究通过采用甲氨蝶呤肌内注射联合米非司酮口服治疗对比甲氨蝶呤介入治疗,结合宫腔镜下清宫术,对妊娠妇女清宫出血量、确诊距手术间隔时间、术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间进行了比较。甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶导致滋养叶细胞死亡,使胚胎停止发育、坏死。而米非司酮是一种抗孕激素,能竞争性地与孕酮受体进行结合,加速CSP胚胎死亡且可减少甲氨蝶呤的使用剂量<sup>[6]</sup>。而血 $\beta$ -HCG值可以反映滋养叶细胞活性,可用于判断异位妊娠治疗过程中的疗效<sup>[6-8]</sup>。本研究结果显示,观察组妊娠妇女确诊距手术间隔时间、术后血 $\beta$ -HCG值恢复正常所需时间显著短于对照组,清宫出血量显著少于对照组,其原因可能是:宫动脉灌注甲氨蝶呤使子宫下段局部保有高浓度的胚胎毒性药物,有利于尽快杀死胚胎及加速滋养叶细胞活性的丧失。

综上所述,甲氨蝶呤介入治疗CSP可有效减少清宫出血,缩短清宫手术等待时间及血 $\beta$ -HCG值恢复至正常的时间,且安全性较好。但本研究还存在纳入样本较少、观察时间较短且对药物机制未深入探讨等不足,故需在后续工作中进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Taefi P, Kaiser TF, Sheffer JB, et al. Placenta percreta with bladder invasion and massive hemorrhage: report of a case[J]. *Obstet Gynecol*, 1970, 36(5):686.
- [2] Takeda A, Koyama K, Imoto S, et al. Diagnostic multimodal imaging and therapeutic transcatheter arterial chemoembolization for conservative management of hemorrhagic cesarean scar pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152(2):152.
- [3] Cignini P, Giorlandino M, Caserta L, et al. The importance of early diagnosis in cesarean scar pregnancy[J]. *J Prenat Med*, 2007, 1(2):29.
- [4] Kalampokas E, Boutas I, Panoulis K, et al. Novel medical therapy of cesarean scar pregnancy with a viable embryo combining multidose methotrexate and mifepristone: a case report[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015, 94(41):1697.
- [5] Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013, 25(6):456.
- [6] 牛翠丽.简述子宫瘢痕妊娠诊治的新进展[J]. *求医问药*, 2013, 11(1):188.
- [7] Yang Q, Piao S, Wang G, et al. Hysteroscopic surgery of ectopic pregnancy in the cesarean section scar[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(4):432.
- [8] Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, et al. Methods for yometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85(4):429.

(收稿日期:2016-06-17 修回日期:2016-09-18)

(编辑:张 静)