

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

吉文倩^{1*}, 何娟¹, 刘亚敏²(1.三亚市妇幼保健院妇产科, 海南 三亚 572000; 2.三亚市人民医院妇产科, 海南 三亚 572000)

中图分类号 R719.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3380-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.19

摘要 目的: 比较甲氨蝶呤静脉滴注给药与子宫动脉灌注栓塞给药联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床疗效和安全性。方法: 90例剖宫产瘢痕妊娠患者随机分为A组和B组, 每组45例。A组患者在清宫术前给予甲氨蝶呤注射液50 mg/m², 静脉滴注; B组患者在清宫术前采用Seldinger法穿刺插管, 以甲氨蝶呤注射液50 mg/m²与明胶海绵颗粒序贯注入子宫动脉内, 复查影像学确定栓塞满意后拔除置管。两组患者均每24 h复查血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平, 待血 β -HCG水平降至1 000 mU/mL以下后行清宫术。比较两组患者术中出血量, 术后出血量, 血 β -HCG恢复正常时间, 月经恢复正常时间, 住院时间, 治疗前后瘢痕妊娠病灶直径、血 β -HCG水平、并发症发生情况和不良反应发生情况。结果: B组患者术中出血量、术后出血量均显著低于A组, 血 β -HCG恢复正常时间、月经恢复正常时间和住院时间显著短于A组, 总并发症发生率显著低于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。用药前, 两组患者瘢痕妊娠病灶直径比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 清宫术前, 两组患者瘢痕妊娠病灶直径显著小于同组用药前, 且B组显著小于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。用药前, 两组患者血 β -HCG水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 清宫术前后, 两组患者血 β -HCG水平显著低于同组用药前, 且B组显著低于A组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 相较于静脉滴注给药, 甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠可有效减少患者围术期出血量, 促进血 β -HCG水平降低和月经恢复, 并有助于降低相关并发症发生风险, 安全性较好。

关键词 甲氨蝶呤; 静脉滴注; 动脉灌注栓塞; 剖宫产瘢痕妊娠

Comparison of Therapeutic Efficacy of 2 Kinds of Methotrexate Administration Routes Combined with Complete Curettage of Uterine Cavity in the Treatment of Cesarean Scar Pregnancy

Ji Wenqian¹, He Juan¹, Liu Yamin² (1. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sanya Maternal and Child Health Care Hospital, Hainan Sanya 572000, China; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sanya People's Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare clinical efficacy and safety of intravenous dripping of methotrexate and uterine arterial perfusion embolization combined with complete curettage of uterine cavity (CCUC) in the treatment of cesarean scar pregnancy (CSP). **METHODS:** A total of 90 CSP patients were randomly divided into group A and B, with 45 cases in each group. Group A was given Methotrexate (MTX) injection 50 mg/m² intravenously before CCUC. Group B received Seldinger catheterization in supine position before CCUC, and was given sequential infusion of MTX injection 50 mg/m² and gelatin sponge particles into the uterine artery; the catheter was removed after satisfactory embolization by imaging examination. The levels of β -HCG of 2 groups were reexamined every 24 h, and CCUC was performed when serum β -HCG level was below 1 000 mU/mL. Perioperative bleeding volume, postoperative bleeding volume, the time of blood β -HCG returning to normal, the time of menstruation returning to normal, hospitalization time as well as the lesion diameters, the levels of blood β -HCG, the occurrence of compliance and ADR before and after treatment were compared between 2 groups. **RESULTS:** The intraoperative bleeding amount and postoperative bleeding amount of group B were significantly lower than those of group A, while the time of blood β -HCG returning to normal, the time of menstruation returning to normal and hospitalization time were significantly shorter than group A, and the incidence of total compliance was significantly lower than group A, with statistical significance ($P < 0.05$). Before medication, there was no statistical significance in lesion diameters between 2 groups ($P > 0.05$). Before CCUC, the lesion diameters of 2 groups were significantly smaller than before medication, and the group B was significantly smaller than group A, with statistical significance ($P < 0.05$). Before medication, there was no statistical significance in blood β -HCG levels between 2 groups ($P > 0.05$). Before and after CCUC, blood β -HCG levels of 2 groups were significantly lower than before medication, and the group B was significantly lower than group A, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with methotrexate by intravenous drip, methotrexate by uterine artery embolization combined with CCUC for CSP can effectively reduce intraoperative bleeding amount, promote the decrease of blood β -HCG

* 主治医师。研究方向: 妊娠高血压疾病。E-mail: jiwengan1261@163.com

combined with CCUC for CSP can effectively reduce intraoperative bleeding amount, promote the decrease of blood β -HCG

and menstrual recovery, and contribute to the reduction of complication risk with good safety.

KEYWORDS Methotrexate; Intravenous drip; Arterial perfusion embolization; Cesarean scar pregnancy

剖宫产瘢痕是指妊娠患者胚胎或孕囊着床于既往妊娠切口瘢痕部位。流行病学研究显示,该病罹患人数约占异位妊娠总数的6%~8%^[1-2]。剖宫产瘢痕妊娠患者早期症状以停经、腹痛及不规则阴道流血为主,临床误诊漏诊率较高,严重者可导致子宫大出血及切除,给患者生活质量及生命安全带来严重威胁^[3]。以往剖宫产瘢痕妊娠治疗多采用单纯药物或清宫术治疗,但已被证实总体失败率较高,尤其对于阴道出血过多及血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平过高者效果欠佳^[3]。目前,清宫术前给予以甲氨蝶呤为代表的药物辅助治疗在提高病灶清除效果、降低并发症发生率方面的优势已被广泛认可^[4],但在具体给药方式方面尚无明确论断。因此,本研究比较了甲氨蝶呤静脉滴注给药或子宫动脉灌注栓塞给药联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床疗效和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择三亚市人民医院妇产科2015年12月—2016年6月收治的90例剖宫产瘢痕妊娠患者,采用随机数字表法分为A组和B组,每组45例。A组患者年龄23~36岁,平均年龄(27.75±4.91)岁;孕周6~12周,平均孕周(8.64±1.31)周;停经天数45~67 d,平均停经天数(54.38±4.60)d;与前次剖宫产间隔时间为22~43个月,平均间隔时间(35.23±4.96)个月。B组患者年龄24~36岁,平均年龄(27.82±4.94)岁;孕周7~12周,平均孕周为(8.57±1.28)周;停经天数45~65 d,平均停经天数(54.10±4.55)d;与前次剖宫产间隔时间为22~41个月,平均间隔时间(35.16±4.93)个月。两组患者年龄、孕周、停经天数、与前次剖宫产间隔时间比较,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,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《妇产科学》(第7版)剖宫产瘢痕妊娠诊断标准^[5];②年龄18~40岁;③既往单次剖宫产史,且切口为子宫下段横切口;④本次妊娠时间为6~12周。排除标准:①外生型剖宫产瘢痕妊娠(CSP)者;②入组前4周内应用甾体及激素类药物者;③合并异常子宫出血者;④产道异常者;⑤恶性肿瘤者;⑥出血倾向者;⑦免疫系统疾病者;⑧精神系统疾病者;⑨临床资料不全者。

1.3 治疗方法

A组患者在清宫术前给予甲氨蝶呤注射液(Pfizer Australia Pty Ltd,规格:50 mg/2 mL,批准文号:H20140205)50 mg/m²,静脉滴注,最大剂量不超过100

mg;B组患者在清宫术前给予甲氨蝶呤注射液子宫动脉灌注栓塞治疗——常规仰卧位下采用Seldinger法穿刺插管,以甲氨蝶呤注射液50 mg/m²与明胶海绵颗粒序贯注入子宫动脉内,复查影像学确定栓塞满意后拔除置管。两组患者均每24 h复查血 β -HCG水平,待血 β -HCG水平降至1 000 mU/mL以下后行清宫手术——取膀胱截石位,宫颈扩张后置入30°26120BA型宫腔镜(德国STORZ公司),全面探查宫腔内部情况,明确有无充血、血管扩张及憩室形成等;结合影像学检查确定瘢痕妊娠病灶部位,以电切环切除至浅肌层;若术中出血量较大应在切除同时给予电凝止血,若妊娠产物较多则应搔刮后再行切除。

1.4 观察指标

①记录患者围术期临床指标,包括术中出血量,术后出血量、血 β -HCG恢复正常时间,月经恢复正常时间和住院时间。②分别于用药前和清宫术前采用logiq9彩超诊断仪(美国GE公司)测量瘢痕妊娠病灶直径,采用Cobasc311型全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)检测血 β -HCG水平。③记录患者术中大出血、中转开腹及子宫切除例数并计算百分比;其中,术中大出血判定标准为失血量达总血容量25%及以上,需紧急输血^[6]。④记录治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理和分析。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 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期临床指标比较

B组患者术中出血量、术后出血量显著低于A组,血 β -HCG恢复正常时间、月经恢复正常时间和住院时间显著短于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者围术期临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical indexes between 2 groups during perioperative period($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术中出血量, mL	术后出血量, mL	血 β -HCG恢复正常时间, d	月经恢复正常时间, d	住院时间, d
A组	45	13.27±3.55	31.52±4.97	23.84±4.25	30.86±6.22	12.73±2.49
B组	45	8.93±2.06*	19.18±2.52*	14.16±2.50*	22.47±4.07*	10.11±2.14*

注:与A组比较,* $P<0.05$

Neta: vs. group A, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后瘢痕妊娠病灶直径和血 β -HCG水平比较

用药前,两组患者瘢痕妊娠病灶直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);清宫术前,两组患者瘢痕妊娠病灶直径显著小于同组用药前,且B组显著小于A组,差

异均有统计学意义($P<0.05$)。用药前,两组患者血 β -HCG水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);清宫术前,两组患者血 β -HCG水平显著低于同组用药前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后瘢痕妊娠病灶直径和血 β -HCG水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of lesion diameters and blood β -HCG levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	瘢痕妊娠病灶直径,mm		血 β -HCG,U/L		
		用药前	清宫术前	用药前	清宫术前	清宫术后
A组	45	44.79 \pm 6.07	35.10 \pm 4.63*	10 075.90 \pm 237.75	8 145.23 \pm 182.39**	3 289.62 \pm 97.60*
B组	45	44.95 \pm 6.14	27.21 \pm 2.85**	10 116.48 \pm 246.18	5 344.81 \pm 127.80**	1 855.24 \pm 53.17**

注:与用药前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before medication, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$

2.3 两组患者并发症发生情况比较

B组患者总并发症发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者并发症发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of the incidence of complication between 2 groups(case)

组别	n	术中出血	中转开腹	子宫切除	总并发症发生率,%
A组	45	4	2	1	15.56
B组	45	1	0	0	2.22*

注:与A组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$

2.4 安全性

治疗后A组患者出现恶心、呕吐2例,腹泻1例;B组患者出现恶心、呕吐1例,腹泻1例。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

甲氨蝶呤是目前剖宫产瘢痕妊娠保守治疗方案常规采用的一种抗细胞代谢药物,其主要通过干扰滋养细胞增殖分裂而发挥抑杀作用,可对病灶处存活胚胎组织进行有效清除^[7];但已有报道证实,剖宫产瘢痕妊娠患者给予单纯甲氨蝶呤,血 β -HCG水平难以短时间内恢复正常,病灶清除效果欠佳,而长期给药可能导致严重肝、肾功能损伤及骨髓抑制,无法满足临床需要^[8]。以宫腔镜手术为代表的微创清宫术目前已被广泛用于剖宫产瘢痕妊娠临床治疗,并取得令人满意的效果:其能够直视观察病灶、出血及周围毗邻情况,有助于避免盲目刮宫可能诱发子宫内膜医源性损伤问题^[9];但对于出血量较多的患者,清宫过程中易出现视野清晰度下降,从而难以达到满意的病灶清除效果;而高血 β -HCG水平者采用单纯清宫治疗常出现术后出血迁延不断现象,无法满足临床需要^[10]。因此,近年来清宫术前给予甲氨蝶呤辅助治疗逐渐成为剖宫产瘢痕妊娠保守治疗首选方案^[10]。甲氨蝶呤清宫术前给药主要有静脉滴注和动脉灌注栓塞两种方式^[11],但对于选择何种方式可使患者获得更佳

临床受益,不同研究间还存在一定争议,且缺乏随机对照研究加以证实。

本次研究结果显示,B组患者术中出血量、术后出血量及月经恢复正常时间均显著优于A组,差异均有统计学意义;且B组患者清宫术前瘢痕病灶直径显著小于A组,差异有统计学意义。这说明甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药联合清宫术用于剖宫产瘢痕妊娠患者在降低围术期出血量,缩短月经恢复所需时间,促进病灶缩小或消除方面优势明显,这与以往结论基本一致^[12]。B组患者血 β -HCG恢复正常时间显著短于A组,清宫术后血 β -HCG水平亦显著低于A组,差异均有统计学意义。这说明剖宫产瘢痕妊娠患者清宫术前给予甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药有助于降低血 β -HCG水平。相较于静脉滴注给药,甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药用于剖宫产瘢痕妊娠治疗具有以下优势:(1)可显著提高病灶局部药物浓度,增强异位孕囊滋养细胞杀伤效果可达8~20倍;(2)静脉滴注后行清宫术治疗未对子宫动脉血流进行阻断,故易导致围术期出血量增加;而栓塞后孕囊组织缺血退化,与子宫肌层结合程度减弱,并可引起滋养细胞退化,进一步降低妊娠组织清除难度;(3)可减少子宫血流,从而避免患者术中大出血、子宫切除等严重并发症出现^[12-13]。B组患者总并发症发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$),则显示甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药用于清宫术前治疗剖宫产瘢痕妊娠患者可有效降低相关并发症发生率,这可能与该方案在降低血 β -HCG水平、缩短临床病程方面具有优势有关。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药用于剖宫产瘢痕妊娠治疗不增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,相较于静脉滴注给药,甲氨蝶呤子宫动脉灌注栓塞给药联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠可有效减少患者围术期出血量,促进血 β -HCG水平降低和月经恢复,并有助于降低相关并发症发生风险,安全性亦较好。鉴于本研究随访时间短、入选样本量少及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模随机对照研究证实。

参考文献

- [1] Huang L, Du Y, Zhao C. High-intensity focused ultrasound combined with dilatation and curettage for cesarean scar pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43(1): 98-101.
- [2] 黄卓敏,古衍,江曼茹,等.剖宫产瘢痕妊娠早期诊断与治疗方法的选择[J]. *中国计划生育学杂志*, 2012, 20(5): 335-338.
- [3] Li YR, Xiao SS, Wan YJ, et al. Analysis of the efficacy of three treatment options for cesarean scar pregnancy management [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(11): 2146-2151.
- [4] Hudecek R, Felsingrová Z, Felsing M, et al. Laparos-

瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者相关指标的影响

刘鹏^{1*}, 张敬伟², 王尚珍¹(1.南阳市第三人民医院神经内科, 河南南阳 473000; 2.南阳市中心医院神经内科, 河南南阳 473000)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3383-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.20

摘要 目的:探讨瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者相关指标的影响。方法:回顾性分析120例急性缺血性脑梗死患者的病历资料,依据用药不同分为观察组(65例)和对照组(55例)。两组患者均给予常规基础治疗,在此基础上对照组患者给予瑞舒伐他汀钙片10 mg,睡前口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗基础上加服盐酸小檗碱片0.3 g,每日3次。两组疗程均为14 d。观察并比较两组患者治疗前后血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平,美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分和日常生活能力评定量表(ADL)评分,颈动脉粥样硬化斑块总面积(TPA)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉粥样硬化斑块最大厚度之和(Crouse积分)、不稳定斑块数目和不良反应发生情况等。结果:治疗前,上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清TC、TG、LDL-C、hs-CRP、ox-LDL水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,ADL评分和血清HDL-C水平显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但各指标组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者IMT、Crouse积分、不稳定斑块数目与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而观察组患者显著低于同组治疗前($P<0.05$),亦显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后TPA比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗基础上,瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱能有效降低急性缺血性脑梗死患者血脂水平,稳定或逆转动脉粥样斑块,减轻患者氧化应激与炎症反应,安全性亦较好。

关键词 瑞舒伐他汀;盐酸小檗碱;动脉粥样硬化;脑梗死;炎症因子;血脂

Effects of Rosuvastatin Combined with Berberine Hydrochloride on Related Indexes of Patients with Acute Cerebral Infarction

LIU Peng¹, ZHANG Jingwei², WANG Shangzhen¹(1.Dept. of Neurology, Nanyang Third People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2.Dept. of Neurology, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, Chi-

- copic treatment of cesarean scar ectopic pregnancy[J]. *J Gynecol Surg*, 2014, 30(5):309-311.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 205-208.
- [6] 王细文, 李家福, 陈红, 等. 腹腔镜在子宫瘢痕部位妊娠处理中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(11): 34-36.
- [7] Maymon R, Svirsky R, Smorgiek N, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnant[J]. *J Ultrasound Med*, 2011, 30(9):1179-1184.
- [8] 黄海霞, 周敏, 祝昭惠, 等. 甲氨蝶呤联合宫腹腔镜监测行刮宫术治疗早期剖宫产瘢痕妊娠21例分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(4):59-61.
- [9] 胡子喻, 唐龙国. 子宫动脉阻断法在瘢痕部位妊娠和前峡部妊娠的临床价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2014, 25(6): 1008-1010.
- [10] 陈正云, 张信美, 许泓, 等. 宫腔镜联合子宫动脉栓塞术终止剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的疗效与安全性[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(8):591-594.
- [11] vander Voet LF, Vervoort AJ, Veersema S, et al. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review[J]. *BJOG*, 2014, 121(2):145-156.
- [12] 王文芳, 陈秀慧, 王德莹, 等. 宫腔镜联合子宫动脉栓塞术在剖宫产切口瘢痕妊娠中应用的可行性分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11):840-843.
- [13] Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, et al. Laparoscopic repair of postcesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20(3):386-391.

(收稿日期:2016-08-29 修回日期:2017-06-26)

(编辑:申琳琳)

* 主治医师。研究方向:神经内科脑血管病、周围神经性疾病、中枢神经系统感染性疾病。E-mail:13838792537@139.com