

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-02-016

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 药物联合预处理在瘢痕妊娠宫腔镜治疗中的临床意义<sup>①</sup>

谢秋群<sup>②</sup>, 曹晶晶, 陈建虹, 李佳莉, 陆振林

(桂林市人民医院, 广西 桂林 541002)

**摘要** 目的:探讨剖宫产瘢痕妊娠患者在宫腔镜手术前孕囊内注入无水乙醇和甲氨蝶呤联合预处理中的临床意义。方法:选取105例剖宫产瘢痕妊娠的患者,按照随机数字表法分成观察组( $n=53$ )和对照组( $n=52$ )。对照组宫腔镜手术前给予孕囊内注入甲氨蝶呤;观察组宫腔镜手术前给予孕囊内注入无水乙醇和甲氨蝶呤混合液,比较两组药物预处理后的临床效果。结果:两组的宫腔镜手术时长、术中出血量、并发症发生率、治疗结局相似,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );观察组药物预处理后血 $\beta$ -HCG值下降率、血 $\beta$ -HCG值恢复正常时间均优于对照组,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:瘢痕妊娠宫腔镜手术前孕囊内注入无水乙醇和甲氨蝶呤混合液可使血 $\beta$ -HCG下降迅速,患者术后恢复快,是局部治疗剖宫产瘢痕妊娠的良好方法。

**关键词:**无水乙醇;预处理;瘢痕妊娠;宫腔镜

中图分类号:R714.22

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)02-0093-06

## Clinical significance of combined drug pretreatment in the hysteroscopic treatment of cesarean scar pregnancy<sup>①</sup>

XIE Qiuqun<sup>②</sup>, CAO Jingjing, CHEN Jianhong, LI Jiali, LU Zhenlin

(Guilin People's Hospital, Guilin 541002, China)

**Abstract** Objective: To investigate the clinical significance of pretreatment combined with anhydrous ethanol and methotrexate in the gestational sac in patients with cesarean scar pregnancy before hysteroscopic surgery. Methods: 105 patients with cesarean scar pregnancy were selected and divided into the observation group ( $n=53$ ) and control group ( $n=52$ ) according to random number table method. In the control group, methotrexate was given into the scar pregnancy before hysteroscopic surgery. In the observation group, the mixed solution of anhydrous ethanol and methotrexate was injected into the scar pregnancy before hysteroscopic surgery. The clinical effects of drug pretreatment were compared between the two groups. Results: The hysteroscopic operation duration, intraoperative bleeding volume, complication rate and treatment outcomes were similar between the two groups, with no statistical significance ( $P>0.05$ ). The decrease rate and the recovery time of blood  $\beta$ -HCG value after drug

① 基金项目:广西壮族自治区卫生与计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180801)。

② 第一作者简介:谢秋群,硕士,副主任医师,研究方向为妇科肿瘤。E-mail:xieqiuqun@163.com。

pretreatment in the observation group were better than those in the control group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Conclusion: The mixed solution of anhydrous ethanol and methotrexate injected into the gestational sac of cesarean scar pregnancy patients before hysteroscopic surgery can make the blood  $\beta$ -HCG decreased rapidly and the patients recovered quickly after operation, which is a good method for local treatment of cesarean scar pregnancy patients.

**Keywords:** anhydrous ethanol; pretreatment; scar pregnancy; hysteroscope

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是一种特殊类型的异位妊娠,指受精卵着床于前次剖宫产子宫切口瘢痕处<sup>[1]</sup>。因为瘢痕部位的肌层纤维常表现为玻璃化或退行性改变,并伴有局部纤维组织增加和炎性细胞浸润,肌层较薄,且妊娠时蜕膜完全或部分缺失使胚胎着床后易形成植入<sup>[2]</sup>,人流时可致大出血、子宫破裂、膀胱损伤等,严重威胁女性的生殖健康与生命安全。自人们认识到瘢痕妊娠危险性以来,探索出了许多治疗 CSP 的方法,然而,其标准治疗方案尚未达成共识。为优化患者治疗流程,减少并发症,桂林市人民医院采用超声引导下孕囊内注药,进行药物杀胚预处理后,再行宫腔镜瘢痕部位胚胎组织切除,将药物局部治疗和宫腔镜手术结合起来,取得了较好的效果。剖宫产瘢痕妊娠患者行宫腔镜手术治疗前,经超声引导行甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)单药及 MTX 与无水乙醇(anhydrous ethanol, AE)联合孕囊内注药,本研究对两种药物杀胚预处理的疗效进行比较。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 8 月桂林市人民医院收治的 105 例明确诊断为子宫下段剖宫产瘢痕妊娠的患者,按照随机数字表法分成观察组和对照组。对照组 52 例,给予孕囊内注入 MTX 后行宫腔镜手术;观察组 53 例,给予孕囊内注入 AE 和 MTX 混合液后行宫腔镜手术。对照组年龄 23~42 岁,平均(34.4±4.5)岁;剖宫产次数:1 次 22 例,2 次 26 例,3 次 4 例;距末次剖宫产的年限:2 年以内(含 2 年)14 例,超过 2 年 38 例;停经天数 38~79 d,平均(50.4±9.9)d;药物预处理前血  $\beta$ -HCG 值 3 035~158 480 mIU/ml,中位数[37 504(13 741,66 274)] mIU/ml;孕囊直径 7~63 mm,平均(33.1±9.7)mm。观察组年龄 22~42 岁,平均(34.1±

4.1)岁;剖宫产次数:1 次 31 例,2 次 18 例,3 次 4 例;距末次剖宫产的年限:2 年以内(含 2 年)16 例,超过 2 年 37 例;停经天数 36~80 d,平均(49.3±11.7)d;药物预处理前血  $\beta$ -HCG 值 2 741~17 6274 mIU/ml,中位数[35 201(9 035, 78 480)] mIU/ml;孕囊直径 10~50 mm,平均(29.8±7.4)mm。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经桂林市人民医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①有剖宫产史;②孕周 $\leq 12$ 周;③超声影像学检查提示 CSP;④患者治疗前无严重阴道出血;⑤无化疗药物应用禁忌证及手术禁忌证;⑥使用乙醇预处理的患者无乙醇过敏史。

### 1.2 方法

1.2.1 仪器与材料 经阴道超声检查及腹部超声引导下局部注射药物使用 GE E8 或 Siemens S2000 彩超机,观察病灶的大小、病灶与切口的位置关系、血流情况、瘢痕肌层的厚度等。采用日本八光公司生产的 PTC(18G)穿刺针,宁波市镇海甬峰化工厂生产的 95%医用 AE 500 ml,江苏恒瑞医药股份有限公司生产的注射用 MTX 粉针剂 0.1 g。

1.2.2 超声介入治疗方法 患者取截石位,常规消毒铺巾并暴露宫颈,在腹部超声引导下将穿刺针经宫颈管刺入胚囊内,尽可能抽空囊液后,对照组注入生理盐水 3~5 ml+MTX 50 mg,观察组注入 AE 3~5 ml+MTX 50 mg。注药时包块内可见云雾状回声,记录患者术中及术后的不适反应。介入治疗后第三天复查血  $\beta$ -HCG 和阴道彩超,记录药物治疗后病灶的大小、血流情况、胎心是否消失。

1.2.3 宫腔镜手术治疗方法 术前 4 h 阴道内放置米索前列醇 200  $\mu$ g 软化宫颈,并备血。术中用 5%的葡萄糖溶液作为膨宫介质,设定膨宫压力 100 mmHg,采用丙泊酚静脉全麻。患者取截石位,常规消毒铺巾并暴露宫颈,自宫颈置入宫腔镜电切系统,沿子宫后

壁缓缓进入宫腔,观察子宫下段前壁孕囊着床位置、病灶的形态和大小,观察宫腔形态、输卵管开口。退镜后用7号吸引管沿子宫后壁置入,负压吸引宫腔1周,避开前壁妊娠组织,清除蜕膜组织。随后使用宫腔镜电凝球自孕囊附着外围向内依次电凝推切妊娠组织,确切止血,尽量将妊娠组织切除干净。术毕宫颈注射缩宫素10U,必要时按摩子宫促进子宫收缩止血,清除物送病理检查。术中严密监测患者生命体征变化,给予缩宫素10U+生理盐水500ml静滴维持,记录手术时间及阴道出血量。

计算术中及术后的阴道出血量,用混合液中血量估计法+称重法。采用林建华<sup>[3]</sup>提出的混合液中血量估计法,记录手术过程中膨宫液和血的混合总量,测定血液与水混合液中血细胞比容(hematocrit, HCT)含量,通过公式计算血和水混合液中的出血量。公式:混合液中血量=总膨宫液和血混合液量×混合液中HCT/术前外周血HCT。称重法血量=(会阴垫湿重-会阴垫干重)/1.05。

### 1.3 观察指标

收集两组的治疗结局指标,包括药物预处理前血 $\beta$ -HCG值、药物预处理后宫腔镜手术前血 $\beta$ -HCG值、手术时间、出血量。术后通过监测血 $\beta$ -HCG水平及复查妇科阴道彩超对治疗效果予以评价。治疗结局判定:无大出血,血 $\beta$ -HCG转阴和B超检测

CSP团块显著减小或消失,瘢痕处无血流信号为有效;失血超过200ml,或变更手术方式,或血 $\beta$ -HCG水平下降迟缓,或B超检测CSP团块瘢痕处有血流信号为无效。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据分析,计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 $t$ 检验比较两组数据;不符合正态分布的计量资料以中位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,用Mann-Whitney U检验比较两组数据;计数资料以 $n$ 、%表示,用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验法进行组间比较。检验水准(双侧) $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 超声介入治疗及宫腔镜术后复查情况

两组在腹部超声引导下进行孕囊内穿刺抽液后注药,操作过程顺利,注药时观察包块内可见云雾状回声,注药后包块较前缩小,局部血流信号减弱。对照组注药后出现轻度下腹痛2例,观察组注药后出现轻度下腹痛5例,出现持续性下腹痛3例,均于24h后自行缓解。宫腔镜术后行阴道超声复查,对照组有B超检测CSP团块瘢痕处有血流信号1例,观察组术后B超检测CSP团块瘢痕处均未见血流信号,见图1。

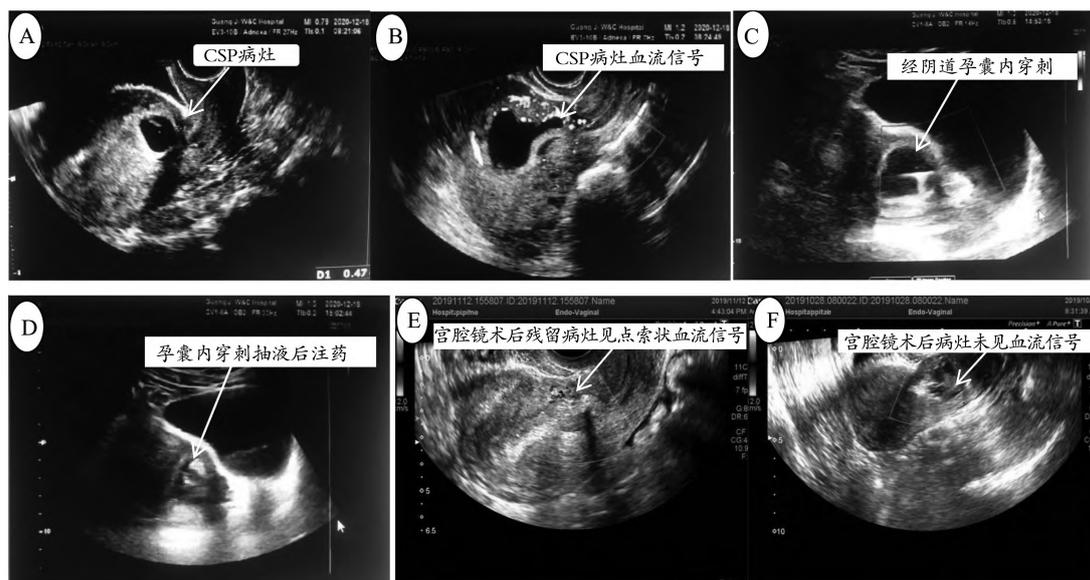


图1 剖宫产瘢痕妊娠超声检查及介入治疗影像

### 2.2 手术情况

对照组有 1 例因宫腔操作术中子宫穿孔转行经阴道剖宫产瘢痕妊娠病灶切除修补手术;1 例因残留组织与子宫壁粘连致密行宫腔镜无法彻底清除,术后超声复查瘢痕处团块有血流信号;5 例术中出血超

过 200 ml,经宫颈注射缩宫素 10 U 及手法按摩子宫后出血停止。观察组有 2 例术中出血超过 200 ml,经宫颈注射缩宫素 10 U 及手法按摩子宫后出血停止;观察组手术过程均顺利,无肠道或泌尿系统损伤及继发盆腔感染等并发症发生,见图 2。

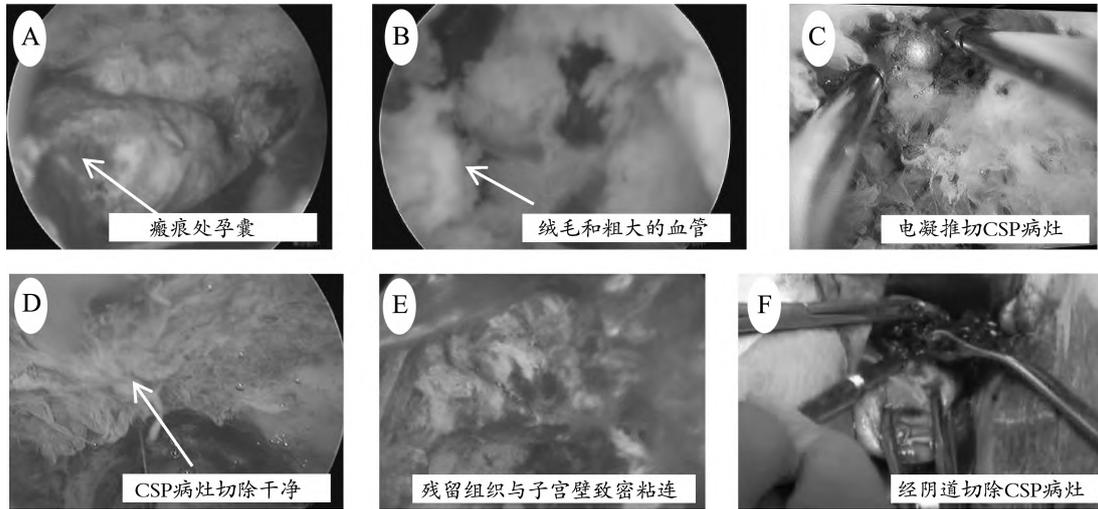


图 2 宫腔镜下剖宫产瘢痕妊娠电切手术影像

两组手术时间、术中出血量、并发症发生率、治疗结局差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组有效

率高于对照组,但比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 两组手术情况比较

组 别	n	手术时间 [M(Q <sub>L</sub> ,Q <sub>U</sub> ),min]	术中出血量 [M(Q <sub>L</sub> ,Q <sub>U</sub> ),ml]	并发症(n,%)			治疗结局(n,%)	
				大出血	下腹痛	子宫穿孔	有效	无效
对照组	52	45(25,63)	75(35,120)	5(9.62)	2(3.85)	1(1.92)	45(86.54)	7(13.46)
观察组	53	38(22,55)	65(35,130)	2(3.77)	8(15.09)	0	48(90.57)	5(9.43)
检验统计量		Z=-0.198	Z=-0.227		F=5.43		$\chi^2=0.42$	
P		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05	

### 2.3 预处理前后 $\beta$ -HCG 值下降情况

孕囊内注药预处理后 3 d 复查血  $\beta$ -HCG,两组均有下降,且观察组下降率明显高于对照组,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组宫腔镜术后随访监测血  $\beta$ -HCG 值转阴时间,对照组血  $\beta$ -HCG 值恢复正常时间明显长于观察组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组血  $\beta$ -HCG 值下降情况比较

组 别	n	术前血 $\beta$ -HCG 值下降率(n,%)	血 $\beta$ -HCG 值恢复 正常时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)
对照组	52	41(78.85)	45.32 $\pm$ 5.08
观察组	53	52(98.11)	24.83 $\pm$ 3.91
$\chi^2/t$		7.31	13.1658
P		<0.05	<0.05

### 3 讨论

近年来,剖宫产瘢痕妊娠的发生率越来越高,主要与我国较高的剖宫产率和医务人员对剖宫产瘢痕妊娠的关注度增加有关。早期发现和合理治疗是提高 CSP 治疗成功率,减少并发症,保留患者生育功能的关键。目前,关于 CSP 的治疗方法主要有药物治疗和手术治疗,药物治疗主要适用于病情稳定、血  $\beta$ -HCG 水平不高的患者,治疗费用低,无损伤<sup>[4]</sup>;手术治疗包括经宫腔镜、腹腔镜或经阴道途径 CSP 病灶切除术、子宫动脉介入栓塞术、海扶刀等,具体方法的选择主要依据停经时间、阴道流血情况、血  $\beta$ -HCG 水平、子宫瘢痕肌层缺损情况、再生育要求等<sup>[5]</sup>。有文献报道,单纯的药物治疗成功率在 60% 以上,手术治疗的\*\*成功率明显高于单纯药物治疗,但手术的并发症发生率为 18% 左右,远高于药物治疗的并发症发生率<sup>[6-7]</sup>。宫腔镜是治疗 CSP 的一个常用手术方法,不仅可以直视宫腔,进一步明确 CSP 的诊断,而且可以有针对性地切除妊娠组织并止血,无需开腹,术后恢复快。鉴于此,为改善患者治疗结局,减少手术并发症,保留患者生育能力,减少 CSP 病灶血流后再行宫腔镜手术,本研究将药物治疗和宫腔镜手术结合起来,通过药物预处理破坏滋养细胞生长。

近年来研究瘢痕妊娠的文献颇多,但少有 AE 的应用案例。AE 是一种血管硬化剂,治疗囊肿时作用迅速,注入囊腔 1~3 min 就能使细胞脱水,蛋白质凝固变性,导致细胞死亡。它在各种囊肿、肝癌的硬化治疗以及动脉栓塞术中得到广泛的应用。一些数据表明,AE 也可用于异位妊娠局部穿刺注药的保守治疗<sup>[8-10]</sup>。Osada 等<sup>[11]</sup>报道了使用局部 AE 注射治疗宫颈妊娠和 CSP 的微创新方法,结果表明,孕囊局部注射 AE 约 2 h 后即可降低血清  $\beta$ -HCG 水平,这可能与 AE 导致滋养层细胞因脱水和凝固而坏死,迅速终止绒毛膜绒毛的细胞功能有关。MTX 是一种二氢叶酸还原酶抑制剂,能抑制四氢叶酸生成而干扰 DNA 的合成,使滋养细胞分裂受阻,胚胎发育停止而死亡,是治疗异位妊娠最常用的药物。孕囊局部注射 MTX 是通过破坏滋养细胞和减少局部组织血流量来抑制胚胎生长,从而导致胚胎死亡,发生作用约需 5~7 d。一旦滋养细胞被破坏, $\beta$ -HCG 被释放到血液中,最终可导致最初血清  $\beta$ -HCG 水平的增

加<sup>[12]</sup>。因此,本研究着重观察了瘢痕妊娠宫腔镜术前联合运用 AE 和 MTX 预处理对瘢痕妊娠治疗效果的影响,以及加入 AE 后是否可促进瘢痕妊娠患者术后快速恢复的问题。研究结果显示,观察组血  $\beta$ -HCG 下降迅速,血  $\beta$ -HCG 恢复至正常水平较对照组快,这可能是因为 AE 使囊胚的滋养细胞快速凝固性坏死,绒毛脱落,胚囊着床处的小血管发生硬化性闭塞,从而减少了  $\beta$ -hCG 的生成和释放。

综上所述,经超声引导下孕囊内注入 AE 和 MTX 混合液与注入单一注射 MTX 比较,两者有效率相当,但前者具有起效快、血  $\beta$ -HCG 下降迅速的优势,是一种较好的局部治疗剖宫产瘢痕妊娠的方法。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会.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.
- [2] TIMOR-TRITSCH I E, MONTEAGUDO A, CALÌ G, et al. Cesarean scar pregnancy: diagnosis and pathogenesis[J]. Obstet Gynecol Clin North Am,2019,46(4):797-811.
- [3] 林建华.如何正确估计剖宫产的产后出血量[J].实用妇产科杂志,2003(5):260.
- [4] BOZA A, BOZA B, API M. Cesarean scar pregnancy managed with conservative treatment[J]. Iran J Med Sci,2016,41(5):450-455.
- [5] SHAO M J, TANG F, JI L M, et al. The management of caesarian scar pregnancy with or without a combination of methods prior to hysteroscopy: ovarian reserve trends and patient outcomes[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod,2022,51(8):102417.
- [6] YU K W, ZHOU H F. Clinical curative effects and influencing factors of uterine artery chemoembolization combined with uterine curettage treating with cesarean scar pregnancy patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:7785573.
- [7] QU W J, LI H, ZHANG T, et al. Comparison of different treatment strategies in the management of endogenous caesarian scar pregnancy: a multicentre retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2022,22(1):404.
- [8] LU F F, LIU Y M, TANG W J. Successful treatment of cesarean scar pregnancy with transvaginal injection of absolute ethanol around the gestation sac via ultrasound[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2019,19(1):312.

- [9] 申慧芳. 彩超引导下经皮无水酒精硬化治疗对不同大小肝囊肿患者不良反应总发生率的影响[J]. 临床研究, 2020, 28(4): 114-115.
- [10] OSADA H, TERAMOTO S, KAIJIMA H, et al. Managing ectopic pregnancies by targeting chorionic villi with a transvaginal injection of ethanol into the lacunar space[J]. *Bio-medicines*, 2020, 8(7): 202.
- [11] OSADA H, TERAMOTO S, KAIJIMA H, et al. A novel treatment for cervical and cesarean section scar pregnancies by transvaginal injection of absolute ethanol to trophoblasts: efficacy in 19 cases[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(1): 129-134.
- [12] ZHANG J, ZHANG Y, GAN L, et al. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020, 20(1): 654.

[收稿日期: 2022-09-20]

[责任编辑: 桂根浩 英文编辑: 李佳睿]