

米非司酮、米索前列醇预处理联合宫腔镜手术对于Ⅱ型剖宫产瘢痕妊娠的疗效分析

王铁军^a, 张晔^a, 张岩^{b*} (无锡市妇幼保健院, a.妇产科, b.药剂科, 江苏 无锡 214000)

摘要: 目的 探讨给予米非司酮、米索前列醇术前预处理联合宫腔镜下妊娠物清除术在Ⅱ型剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)中的治疗效果。方法 回顾性分析 2017 年 1 月—2018 年 12 月无锡市妇幼保健院收治的 CSP 患者临床资料。依据中华医学会妇产科学分会 2016 年制定的 CSP 分型标准, 将其中初始治疗采用米非司酮、米索前列醇术前预处理联合宫腔镜下妊娠物清除术的Ⅰ、Ⅱ型 CSP 患者共 118 例分为 2 组: Ⅰ型(61 例)、Ⅱ型(57 例)。收集患者一般资料及手术治疗相关指标(包括手术时间、术中出血量、住院天数、中转进腹率、单次手术成功率、总治愈率), 评价治疗效果, 并比较 2 组患者治疗效果有无差异。结果 2 组间一般资料、手术时间、出血量、住院天数相比差异无统计学意义。Ⅰ、Ⅱ型 CSP 中转进腹手术率分别为 4.9% 和 5.3%, 单次宫腔镜手术成功率分别为 91.8% 和 89.5%, 无二次手术及子宫切除病例, 总治愈率均为 100%, 2 组相比差异无统计学意义。Ⅱ型组术中放置球囊压迫止血例数较Ⅰ型组增加, 2 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 米非司酮、米索前列醇术前预处理联合宫腔镜下妊娠物清除术可同样安全有效地应用于Ⅱ型 CSP 患者, 但围手术期需做好应对瘢痕部位大出血中转进腹行妊娠病灶清除及子宫瘢痕修补术的准备。

关键词: 剖宫产瘢痕妊娠; 宫腔镜下清宫术; 米非司酮; 米索前列醇

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)01-0087-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.01.014

引用本文: 王铁军, 张晔, 张岩. 米非司酮、米索前列醇预处理联合宫腔镜手术对于Ⅱ型剖宫产瘢痕妊娠的疗效分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 87-90.

Analysis of the Effect of Mifepristone and Misoprostol Pretreatment Combined with Hysteroscopy on Type II Cesarean Scar Pregnancy

WANG Tiejun^a, ZHANG Ye^a, ZHANG Yan^{b*} (Wuxi Maternal and Child Health Hospital, a. Department of Gynaecology, b. Department of Pharmacy, Wuxi 214000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the therapeutic effect of pretreatment with mifepristone and misoprostol combined with hysteroscopic clearance of pregnant material in type II cesarean scar pregnancy(CSP). **METHODS** The clinical data of CSP patients from January 2017—December 2018 in Wuxi Maternal and Child Health Hospital were analyzed retrospectively. According to the CSP classification standard formulated by the branch of Obstetrics and Gynecology of Chinese Medical Association in 2016, 118 patients with CSP of type I and type II were divided into 2 groups: type I(61 cases) and type II(57 cases). To collect the general data of patients and the relevant indexes of surgical treatment(including operation time, intraoperative bleeding volume, hospitalization days, conversion rate, single operation success rate, total cure rate), evaluate the treatment effect, and compare the treatment effect of the two groups. **RESULTS** There was no significant difference between the two groups in general data, operation time, blood loss and hospitalization days. The conversion rate of type I and type II CSP to abdominal surgery was 4.9% and 5.3%, respectively. The success rate of single hysteroscopic surgery was 91.8% and 89.5%, respectively. There was no case of second operation or hysterectomy, and the total cure rate was 100%. There was no statistical difference between the two groups. Compared with type I, the cases of intraoperative balloon compression hemostasis in type II increased, there was a significant difference between the two groups($P<0.05$). **CONCLUSION** Mifepristone and misoprostol combined with hysteroscopic clearance of pregnancy can be equally safe and effective in the treatment of type II CSP patients, but peri operative preparations should be made to deal with the massive hemorrhage in the scar site and transfer to the abdomen for the removal of pregnancy focus and the repair of uterine scar.

KEYWORDS: cesarean scar pregnancy; hysteroscopic curettage; mifepristone; misoprostol

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是指孕 12 周以内孕囊着床于前次剖宫产子宫切口瘢痕处的一种异位妊娠。近年来随着剖宫产率的

上升以及二胎政策的放开, CSP 的发病率也随之升高, 成为临床备受关注的重要疾病。CSP 如果处理不当可能会发生难以控制的出血、子宫破裂、

基金项目: 江苏省第十六批“六大人才高峰”高层次人才培养资助项目(YY-124); 无锡市科技局基金项目(CSE31N1720)

作者简介: 王铁军, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: (0510)82725161 E-mail: iron.w@126.com *通信作者: 张岩, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0510)82725161 E-mail: 2004zhangshanshi@163.com

周围脏器损伤等严重的并发症,甚至切除子宫、危及生命^[1]。2016 年中华医学会妇产科学分会提出新的分型方法以及根据分型分层处理的建议^[1]。I 型 CSP 为孕囊向宫腔方向生长,局部瘢痕厚度>3 mm; II 型 CSP 为孕囊向宫腔方向生长,但局部瘢痕厚度≤3 mm。I 型 CSP 由于局部肌层较厚,目前临床资料表明宫腔镜下妊娠物清除术安全有效。对 II 型 CSP 的治疗临床上目前尚无统一处理流程,各家医院报道的治疗方法不一^[1-5]。专家共识推荐 II 型 CSP 行清宫术前需行甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)或子宫动脉栓塞(uterine arterial embolization, UAE)等方案预处理,以减少术中出血^[1]。由于 MTX 及 UAE 潜在的远期不良反应,寻找一种同样有效,但不良反应更小的预处理方案就显得尤为迫切。本研究通过病例回顾性分析探讨宫腔镜下妊娠物清除术前给予米非司酮、米索前列醇预处理在 II 型 CSP 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析无锡市妇幼保健院 2017 年 1 月—2018 年 12 月期间收治的 141 例 I、II 型 CSP 患者的临床资料,根据排除标准剔除 23 例后符合纳入标准共 118 例,分为 2 组: I 型 CSP 患者 61 例、II 型 CSP 患者 57 例。

1.2 诊断标准、纳入及排除标准

1.2.1 I、II 型 CSP 超声诊断标准 ①孕囊部分着床于子宫瘢痕处,部分或大部分位于宫腔内,少数甚或达宫底部宫腔。②孕囊明显变形、拉长、下端成锐角。③孕囊与膀胱间子宫肌层变薄,未明显向膀胱方向外凸,肌层厚度>3 mm 为 I 型 CSP,肌层厚度≤3 mm 为 II 型 CSP。④彩色多普勒血流显像: 瘢痕处见滋养层血流信号(低阻血流)^[1]。

1.2.2 纳入标准 ①术前均于笔者所在医院行彩超检查,结合上述诊断标准确诊为 I、II 型的 CSP 患者。②无使用米非司酮、米索前列醇治疗及宫腔镜手术的禁忌证,均自愿接受米非司酮、米索前列醇药物预处理联合宫腔镜下妊娠物清除术,并于治疗前签订治疗同意书。

1.2.3 排除标准 ①开始治疗前已有多量阴道出血(>100 mL)。②宫腔镜手术前接受了 UAE 和/或 MTX 治疗的患者。③术后病理结果为葡萄胎等其他妊娠滋养细胞疾病。

1.3 治疗方法

入院完善检查,无使用米非司酮、米索前列

醇禁忌证及宫腔镜手术禁忌证的 I、II 型 CSP 患者术前先口服米非司酮每次 50 mg,每天 2 次,用药时间 2 d。手术前 1 h 给予 400 μg 米索前列醇片置于阴道后穹窿软化宫颈。宫腔镜下妊娠物清除术均由有丰富手术经验的医师实施。①采用静脉麻醉、同时做好中转进腹行妊娠物清除及子宫瘢痕修补术的准备。②常规消毒、宫腔镜观察妊娠组织大小及着床位置。③负压吸引管开口朝下,沿后壁进入宫腔,先常规吸引(负压 400 mmHg)宫腔上段及后壁的蜕膜、绒毛组织。再低负压(负压控制在 200 mmHg)吸引子宫下段前壁妊娠组织。④置入宫腔电切镜直视下清除瘢痕处残留妊娠物。瘢痕处创面出血可行电凝止血。⑤如术中评估宫腔镜下电切有子宫穿孔风险或有活动性出血宫腔镜下无法有效电凝止血时及时中转进腹手术。若瘢痕部位无妊娠物残留,仅表现为渗血可宫腔内放置 Floy 尿管作球囊注水压迫止血,24~48 h 后取出。

1.4 观察指标

收集患者一般资料: 年龄、孕次、剖宫产次数、本次妊娠与前次剖宫产间隔时间、停经天数、术前血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)值、B 超检查结果; 手术情况: 术中出血量、手术时间、中转手术率、术后第 1 天血红蛋白、住院天数; 治疗结果: 追踪患者出院后门诊随访情况。单次手术成功标准: 按照既定的宫腔镜手术治疗方案,术中未中转进腹手术,术后未接受二次手术或其他补救治疗措施,后续门诊随访恢复良好。治愈标准: 恢复正常月经,血 HCG 转阴,超声复查宫腔内未见残留。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对数据资料进行相关统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验; 计数资料采用率/百分比描述,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及 2 组间的比较

患者年龄 20~42 岁,既往孕次 1~7 次,剖宫产次数 1~3 次,其中 27 例有 2 次以上剖宫产史; 末次剖宫产距本次妊娠间隔 1~16 年; 停经天数 33~72 d; 治疗前血 HCG 水平 200~124 912 mIU·mL⁻¹。比较 2 组患者平均年龄、既往妊娠次数、多次剖宫产比例、距前次剖宫产时间间隔、停经天数、术前血 HCG 值,均无显著性差异,2 组具有可比性。结果见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄/岁	孕次/次	2 次以上剖宫产/例	距前次剖宫产间隔/年	停经天数/d	术前血 HCG 值/mIU·mL ⁻¹
I 型组	61	29.15±1.65	2.91±0.27	14(23.0)	2.67±0.57	44.8±1.1	24 261±1 125
II 型组	57	30.02±1.32	2.57±0.21	13(22.8)	2.91±0.69	45.7±0.9	22 978±1 134

2.2 2 组患者手术情况及疗效比较

宫腔镜手术时间 18~40 min; 术中出血量 30~300 mL; 住院天数 6~15 d; 2 组患者在手术时间、出血量、住院天数相比无统计学差异。2 组各有 3 例中转进腹行妊娠物清除及瘢痕修补术。I 型组有 2 例、II 型组有 3 例术后辅助 MTX 治疗。I、II 型组中转进腹手术率分别为 4.9% 和 5.3%, 单次宫腔镜手术成功率分别为 91.8% 和 89.5%, 无二次手术及子宫切除病例, 总治愈率为 100%, 2 组相比无统计学差异。II 型 CSP 组术中放置球囊压迫止血比例较 I 型组增加, 2 组比较有统计学差异($P<0.05$)。结果见表 2~3。

3 讨论

3.1 CSP 分型诊治的必要性

CSP 早期妊娠即有发生局部瘢痕破裂、大出血风险^[5-6]。针对 CSP 的处理原则是早诊断、早终止、早清除。Vial 等^[7]于 2000 年根据孕囊植入子宫瘢痕处的程度和孕囊的生长方向提出两分法。因考虑到手术的风险与瘢痕处局部肌层的厚度相关, 2016 年中华医学会妇产科学分会在原有分型的基础上加入了瘢痕处肌层厚度的指标, 将 CSP 分为三型, 并建议根据不同的型别选择适合的治疗方案^[1]。III 型 CSP 由于清宫手术风险极高, 目前多直接采取经腹、腹腔镜或阴式入路行妊娠物清除并同时行瘢痕修补手术^[1,3-4,6]。对于 I、II 型 CSP 的治疗方案目前尚无统一规范的标准, 报

道以超声或宫腔镜引导下清宫术为主^[8-9]。CSP 分型诊治有利于术前做好充分的准备, 避免治疗的风险及减少过度治疗的情况, 目前国内妇产科界被广泛接受。本研究基于新的分型标准, 探讨米非司酮、米索前列醇联合宫腔镜手术对于 II 型 CSP 的有效性及安全性。

3.2 宫腔镜手术在 II 型 CSP 中应用的安全性及优势

宫腔镜下行 I 型 CSP 妊娠物清除术能精准清除瘢痕处妊娠组织、同时实施有效的电凝止血, 避免盲目清宫造成的残留、出血、穿孔和损伤。目前国内外将宫腔镜安全有效地应用于 CSP 治疗的研究资料大多针对 Vival 提出的两分法中的内生型^[2,5]。基于目前最新的 CSP 分型方法, 宫腔镜下妊娠物清除术用于治疗 II 型 CSP 的安全性、有效性的报道很少。查阅文献, 仅盛京医院的张宁宁^[10]报道采用 UAE 联合宫腔镜手术治疗可同样安全地适用于 I、II 型 CSP 患者。本研究总结 2017—2018 年 118 例临床数据, I、II 型 CSP 2 组术前停经天数、治疗前血 HCG 值等一般资料相比无统计学差异, 2 组治疗效果同样满意。提示宫腔镜手术联合米非司酮、米索前列醇预处理可以同样安全有效地应用于 II 型 CSP。宫腔镜具有直视下清除妊娠组织并对创面电凝止血的优点, 可以明显降低术中大出血及术后妊娠组织残留的风险。CSP 患者术后复查 B 超, 子宫峡部处往往会有小血肿形成, 宫

表 2 2 组患者手术情况比较

Tab. 2 Comparison of surgical conditions between the two groups

组别	例数	手术时间/min	术中出血量/mL	术中放置球囊/例(%)	术后血色素下降每例>1 g·L ⁻¹	术中子宫穿孔/例
I 型组	61	21.3±3.5	52.0±4.9	2(3.3)	6(9.8)	0
II 型组	57	22.4±3.2	60.5±5.8	9(15.8)	9(15.8)	0
t/χ^2 值		0.85	1.02	5.46	0.94	—
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	—

表 3 2 组患者治疗效果比较

Tab. 3 Comparison of treatment effect between two groups of patients

组别	例数	中转手术/例(%)	术后辅助 MTX 治疗/例(%)	二次手术/例(%)	单次宫腔镜手术成功/例(%)	总治愈/例(%)	住院天数/d
I 型组	61	3(4.9)	2(3.3)	0(0)	56(91.8)	61(100)	7.2±0.5
II 型组	57	3(5.3)	3(5.3)	0(0)	51(89.5)	57(100)	8.3±0.6
t/χ^2 值		0.11	0.01	—	0.19	—	1.87
P 值		>0.05	>0.05	—	>0.05	—	>0.05

腹腔镜术中已直视下明确无妊娠物残留,减少了术后不必要的干预。II型CSP组由于局部肌层薄,收缩力差,清除妊娠组织后需使用球囊压迫止血的比例增加,提示对于II型CSP术中更应注意创面出血的问题。但是单次手术治愈率及中转手术率两者并无明显差异,显示了这种治疗方式的安全性。

3.3 腹腔镜手术前预处理方法的探讨

在早期对CSP认识不足的时候,临床上有很多CSP患者盲目直接清宫导致大出血的惨痛经验。近年来大部分学者多主张对CSP患者在妊娠物清除前行预处理,以降低妊娠组织的活性及减少术中大出血的风险。文献报道的预处理方案也多经验性地参考异位妊娠的治疗方案,以术前行UAE和/或全身使用MTX为主^[11-12]。术前UAE预处理无疑能降低手术时大出血的风险,但随着UAE的广泛应用,很多文献也报道了介入术后影响卵巢功能、发生月经紊乱、宫腔黏连,甚至再生育能力受影响等并发症^[13]。因此对于I、II型CSP,特别是I型CSP腹腔镜术前常规行UAE的必要性存疑^[14]。MTX为抗叶酸类代谢物,抑制滋养细胞活性,在异位妊娠的保守治疗中多用于血HCG值<2 000 mIU·mL⁻¹患者。但I、II型CSP部分孕囊向宫腔内生长,活性多较高,本研究病例术前平均血HCG值达到(23 661±1 534)mIU·mL⁻¹,也证明了这点。米非司酮是孕激素受体拮抗剂,可使妊娠蜕膜及绒毛组织变性坏死、从而达到抗着床的作用,目前已作为临床上终止早期宫内妊娠的主要药物。I、II型CSP孕囊向宫腔方向生长,术前使用米非司酮有利于孕囊从瘢痕部位剥离。手术前阴道内使用的米索前列醇为前列腺素E1衍生物,可使子宫肌层收缩、关闭血管,起到软化宫颈和减少术中出血的作用,并有利于腹腔镜进出宫腔和手术操作,降低了手术难度。这2种药物已广泛应用于抗早孕治疗多年,药物安全性有保障。本研究术前常规给予米非司酮、米索前列醇药物预处理,治疗效果与术前采用UAE、MTX预处理的报道结果类似^[2,5,10,14],但不良反应更小,无远期不良反应。

综上所述,CSP病情凶险,应早期明确诊断及分型后尽早处理。腹腔镜术前联合米非司酮、米索前列醇预处理可以同样安全有效地应用于II型CSP患者,且无远期不良反应的担忧。但手术需由有经验的手术医师操作,并且做好经腹清除妊娠病灶并行疤痕修补手术或UAE的充分准备。

本研究为回顾性研究,因米非司酮、米索前列醇联合腹腔镜下妊娠物清除术效果好,笔者所在医院术前采用UAE、MTX预处理手术病例数相对较少,所以未能基于笔者所在医院数据进行腹腔镜手术前不同预处理方案之间的疗效比较。本研究中腹腔镜手术时中转进腹手术例数少,所以对I、II型CSP患者行腹腔镜手术的危险因素未能进一步分析。

REFERENCES

- [1] 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]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8): 568-572.
- [2] YANG Q, PIAO S H, WANG G W, et al. Clinical analysis of hysteroscopic surgery for cesarean scar pregnancy in 64 cases[J]. Chin J Obstet Gynecol(中华妇产科杂志), 2010, 45(2): 89-92.
- [3] 王慧, 傅士龙, 袁琳, 等. 86例剖宫产术后子宫瘢痕处妊娠临床诊疗分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2015, 35(10): 1447-1450.
- [4] BIRCH P K, HOFFMANN E, RIFBJERG L C, et al. Cesarean scar pregnancy: A systematic review of treatment studies[J]. Fertil Steril, 2016, 105(4): 958-967.
- [5] HONG L. Hysteroscopic surgery for cesarean scar pregnancy[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet(中国实用妇科与产科杂志), 2018, 34(8): 854-858.
- [6] LITWICKA K, GRECO E. Cesarean scar pregnancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2011, 23(6): 415-421.
- [7] VIAL Y, PETIGNAT P, HOHLFELD P. Pregnancy in a cesarean scar[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16(6): 592-593.
- [8] BAYOGLU TEKIN Y, METE URAL U, BALIK G, et al. Management of cesarean scar pregnancy with suction curettage: A report of four cases and review of the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6): 1171-1175.
- [9] GAO L, HUANG Z W, GAO J, et al. Uterine artery embolization followed by dilation and curettage within 24 hours compared with systemic methotrexate for cesarean scar pregnancy[J]. Int J Gynecol Obstet, 2014, 127(2): 147-151.
- [10] ZUO N, ZHANG N N. Therapeutic effect of hysteroscopic surgery for different types of cesarean scar pregnancy in early stage[J]. J Reproductive Med(生殖医学杂志), 2018, 27(5): 395-399.
- [11] 冯穗华, 黄泳华, 张群. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产术后疤痕妊娠的应用分析[J]. 吉林医学, 2012, 33(21): 4595-4596.
- [12] FENG Y, LI J, CHEN S W, et al. Curettage after uterine artery embolization combined with methotrexate treatment for cesarean scar pregnancy[J]. Eng Sci(中国工程科学), 2014, 16(5): 4-10.
- [13] SONG D M, XIA E L, LI T C, et al. Analysis of the reproductive outcome of intra-uterine adhesiolysis for asherman's syndrome following UAE: A report of 26 cases[J]. J Int Obstet Gynecol(国际妇产科学杂志), 2014, 41(5): 513-517.
- [14] CHEN Y, WANG J, YANG S H, et al. Clinical value of hysteroscopic surgery for type I cesarean scar pregnancy[J]. Chin J Mini Invas Surg(中国微创外科杂志), 2016, 16(1): 21-23, 27.

收稿日期: 2019-11-27

(本文责编: 沈倩)