

· 临床研究 ·

垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术治疗 I 型剖宫产瘢痕妊娠

吴菁, 孙莹, 晋一超, 袁雄, 纪统慧, 戴辉华*

南京医科大学第一附属医院妇科, 江苏 南京 210036

[摘要] **目的:**探讨垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术治疗 I 型剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)的临床疗效。**方法:**2016年11月—2018年7月,就诊于南京医科大学第一附属医院的 I 型剖宫产术后 CSP 患者,21例选择子宫颈体交界处注射垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术(试验组),对比同期行双侧子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)联合清宫术(对照组)83病例,比较两组临床疗效。**结果:**试验组术后阴道出血时间、术后住院时间、总住院时间均短于对照组,试验组总住院费用少于对照组,试验组治疗后不良反应发生比例低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。试验组治疗成功率、平均手术时间、术中出血量、术后血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)下降至正常时间、术后月经复潮时间与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术与双侧子宫动脉介入后行清宫术治疗 I 型剖宫产 CSP 的临床疗效确切。与双侧子宫动脉介入栓塞联合清宫术相比,清宫术前注射垂体后叶素有明显优势,值得推广。

[关键词] 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠;双侧子宫动脉介入栓塞术;宫腔镜;垂体后叶素

[中图分类号] R713.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)02-242-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190217

Combination of pituitrin injection and hysteroscopic suction curettage for treating Type I cesarean scar pregnancy

Wu Jing¹, Sun Ying², Jin Yichao², Yuan Xiong², Ji Tonghui², Dai Huihua^{2*}*Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210036, China*

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of pituitrin injection combined with hysteroscopy and suction curettage for type I cesarean scar pregnancy (CSP). **Methods:** From November 2016 to July 2018, 21 patients (the experimental group) with type I CSP in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were treated with pituitrin injection combined with hysteroscopic suction curettage, while 83 patients (the control group) with type I CSP were treated with uterine artery embolization (UAE) followed by suction curettage as first-line therapy. The clinical data were analyzed with statistics to compare the efficacy and safety between the two groups. **Results:** The time of postoperative vaginal bleeding, postoperative hospitalization and the total hospitalization duration was shorter in the experimental group ($P < 0.05$). The total hospitalization expenses and the occurrence rate of adverse reactions were lower in the experimental group than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the treatment success rate, the average operative duration, the intraoperative blood loss, the time when serum β -HCG return to the normal range and the recovery time of menstruation after hospital discharge between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** For Type I CSP, both UAE followed by suction curettage and pituitrin injection combined with hysteroscopic suction curettage appear to be nice options. However pituitrin injection combined with hysteroscopic suction curettage possesses an apparent advantage over UAE followed by suction curettage. It may be a priority option for type I CSP.

[Key words] cesarean scar pregnancy; uterine artery embolization; hysteroscope; pituitrin

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02):242-246]

[基金项目] 江苏省卫生厅面上科研项目(H201404)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: daihuihua65@163.com

剖宫产术后子宫瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是指受精卵、胚胎着床于既往剖宫产的切口瘢痕处,是一种极为罕见的异位妊娠,是剖宫产术后远期并发症之一。对于 I 型 CSP^[1],临床上常用子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)或子宫动脉栓塞化疗(uterine arterial embolization chemotherapy, UAEC)联合清宫术治疗,但是 UAE 存在一定局限性,可能会影响卵巢功能、导致宫腔粘连从而影响生育等^[2-3]。近年来,本课题组尝试在清宫术前不予双侧 UAE,改为将垂体后叶素注射于子宫颈体交界处,以减少清宫术中出血。本研究旨在比较采用子宫颈体交界处注射垂体后叶素联合宫腔镜下清宫与双侧 UAE 联合清宫对 I 型 CSP 的有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

2016年11月—2018年7月,在南京医科大学第一附属医院妇科进行了这项前瞻性临床试验。把 I 型 CSP 住院患者入选为研究对象,将选择子宫颈体交界处注射垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术为治疗方案的 21 例作为试验组,同期选择双侧 UAE 联合清宫术为治疗方案的 83 例作为对照组,分析两组患者的临床资料,对比两种治疗方案的有效性和安全性。

病例纳入标准:①患者既往有剖宫产史;②停经史,血清人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)升高或尿妊娠试验阳性;③超声表现符合 CSP 的诊断标准;④按照国内 2016 年的《剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识》的分类标准,根据患者的影像学资料归为 I 型,即妊娠囊部分着床于子宫瘢痕处,部分或大部分位于宫腔内,且妊娠囊与膀胱间子宫肌层变薄,厚度 >3 mm;⑤患者无严重心肺功能不全、无严重肝肾功能不全、无血液系统疾病等;⑥术后病理符合 CSP 的病理特点,即瘢痕处子宫肌层中可见滋养细胞及绒毛结构,排除妊娠滋养细胞肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 术前准备

所有患者均住院治疗,一旦经超声诊断为 CSP,即告知潜在风险以及可供选择的治疗方案,治疗前均取得患者知情同意。术前完善血常规、肝肾功能、凝血功能、心电图、胸片等检查,同时做好急救准备,如常规备血、准备 Foley 导尿管、开放静脉通

道,必要时切除子宫的准备、紧急情况下随时 UAE。

1.2.2 手术

双侧 UAE 联合清宫术组:先行选择性 UAE,在患者右侧腹股沟韧带下方 2 cm 处局部麻醉后,采用改良 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)机监视下置入 5F 导管鞘;经鞘插管行髂内动脉、子宫动脉造影;插管至子宫动脉行以适量明胶海绵颗粒或者粉末栓塞治疗,最后造影显示两侧子宫动脉闭塞;退出导管,拔除导管鞘,右侧股动脉压迫止血,加压包扎。术后右下肢制动、伸直 8~12 h,沙袋压迫右侧股动脉穿刺点,卧床 24 h,同时监测生命体征。双侧子宫动脉介入栓塞术后 24~72 h 内行直接清宫,经腹部 B 超监视下清宫术或者宫腔镜检查联合清宫术终止妊娠。

垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术组:宫腔镜术中患者取膀胱截石位,丙泊酚静脉麻醉,在经腹超声监测下手术。常规消毒会阴部、铺巾单,将 6 U 垂体后叶素用 10 mL 生理盐水稀释,经阴道前穹窿注射至子宫颈体交界处,采用 400 mmHg(53 kPa, 1 mmHg=0.133 kPa)负压吸引清除妊娠组织,并送病理。后置入宫腔镜,检查清宫术后宫腔内尤其是瘢痕处妊娠物残留情况,若存在残留,直视下尽量去除残留组织,同时对存在宫腔粘连或者纵隔子宫等情况进行治疗,术后予缩宫素 20 U 静脉滴注及口服抗生素预防感染。

1.2.3 疗效判定、观察指标及术后随访

成功治愈标准:术后血清 β -HCG 水平恢复正常、宫腔内无残留的妊娠组织、没有发生需要二次治疗(如 UAE、腹腔镜手术、开腹手术或者子宫切除术)的并发症。治疗失败的情况:术后血清 β -HCG 水平不下降或上升、瘢痕处包块增大,或腹腔内有内出血、剧烈腹痛等情况,需要进一步手术、药物、UAE 干预,视为治疗失败。观察指标:首次清宫术中出血量、首次清宫手术时间、治愈率、阴道出血持续时间、清宫术后住院时间、总住院时间、总住院费用、术后 β -HCG 降至正常时间、首次月经复潮时间、月经改变情况、术后不良反应(恶心呕吐、下腹部或者盆腔疼痛、发热、下肢麻木无力)等。术后随访:嘱患者出院后每周复查血清 β -HCG 直至连续 2 次正常并复查子宫附件超声,电话随访出院后复查情况、术后不良反应以及月经情况。所有患者治疗后均需要严格科学避孕至少 1 年。

1.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行资料的统计学处理,正

态分布的计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前临床资料

术前评估两组患者的基本信息,年龄23~45岁,孕次1~7次,流产次数0~6次,79例既往仅有1次剖宫产史,其余25例均有2次剖宫产史,均为子宫下段剖宫产术;100例为首次CSP,4例为复发性CSP;此次CSP距离前次剖宫产时间12个月~20年不等;此次妊娠停经时间33~133 d,术前测定血清 β -HCG 233.3~205 037 IU/L。

试验组与对照组两组患者治疗前基本信息比较,两组患者的医保比例、年龄、孕周、既往妊娠次数、既往剖宫产次数、既往流产次数、此次CSP距离前次剖宫产时间间隔、治疗前血清 β -HCG、治疗前血红蛋白、B超可见胎心活动比例,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者疗效、术后并发症及不良反应比较

试验组患者平均术后阴道出血时间为(5.67 ± 4.66)d,术后住院时间为(1.86 ± 1.39)d,总住院时间为(5.43 ± 2.36)d;对照组分别为(10.90 ± 17.04)d、(3.14 ± 2.77)d、(8.13 ± 3.92)d。试验组患者术后阴道出血时间、术后住院时间以及总住院时间明显短

于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。试验组平均总住院费用为(5 975.62 ± 859.12)元,对照组为(15 119.19 ± 4 792.26)元,试验组患者总住院费用明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

试验组不良反应如发热、下腹部或者盆腔疼痛、恶心呕吐、下肢无力麻木、月经减少及其他不良反应发生率均低于对照组。试验组发热7例(33.33%),且均为低热,对照组发热70例(84.34%),其中34例为低热,33例为中等度热,3例为高热,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。试验组治疗过程中没有出现腹痛、恶心呕吐、下肢疼痛麻木无力的患者,2例有其他不良反应,对照组64例(77.11%)有腹痛且需要止痛药物治疗,14例(16.87%)有恶心呕吐,21例(25.30%)有下肢疼痛麻木无力,32例(38.55%)有其他不良反应如过敏、大小便改变、卵巢早衰、下肢深静脉血栓形成等,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。治疗后试验组中月经减少症状的患者明显少于对照组,试验组仅1例(4.76%)出现月经减少,对照组有51例(61.45%),差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

试验组21例中19例1次治疗成功,治愈率91%,2例因术后血清 β -HCG不降反升行二次干预治疗,其中1例再次住院行甲氨蝶呤+亚叶酸钙(methotrexate+calcium folinate, MTX+CF)8 d方案化

表1 CSP患者治疗后的临床结局

Table 1 The clinical data of the two groups after therapy

观察指标	对照组(n=83)	试验组(n=21)	P值
成功治愈[n(%)]	77(92.77)	19(90.48)	0.724
首次清宫术后住院时间(d)	3.14 ± 2.77	1.86 ± 1.39	0.042
总住院时间(d)	8.13 ± 3.92	5.43 ± 2.36	0.003
总住院费用(元)	15 119.19 ± 4 792.26	5 975.62 ± 859.12	<0.001
首次清宫术手术时间(min)	22.01 ± 15.27	21.76 ± 16.99	0.948
首次清宫术中出血量(mL)	23.01 ± 52.80	22.24 ± 19.68	0.948
首次清宫术后HB下降情况(g/L)	10.96 ± 7.96	10.76 ± 7.89	0.930
术后阴道出血持续时间(d)	10.90 ± 17.04	5.67 ± 4.66	0.016
术后血清 β -HCG下降至正常时间(d)	33.04 ± 11.35	32.95 ± 7.43	0.974
术后首次月经复潮时间(d)	43.54 ± 21.86	39.75 ± 13.95	0.462
治疗过程中不良反应[n(%)]			
发热	70(84.34)	7(33.33)	<0.001
腹痛	64(77.11)	0	<0.001
恶心、呕吐	14(16.87)	0	0.043
下肢疼痛、无力、麻木	21(25.30)	0	0.010
术后月经减少(>1/3既往月经量)	51(61.45)	1(4.76)	<0.001
其余不良反应	32(38.55)	2(9.52)	0.011

疗2次,另外1例伴持续阴道出血行腹腔镜子宫瘢痕妊娠切除+瘢痕憩室修补+双侧输卵管近端阻断术+宫腔镜检查+清宫术。对照组83例中77例1次治疗成功,治愈率93%,6例需2次治疗。2例术后复查B超考虑宫腔残留,再次清宫;2例因术后血清 β -HCG下降缓慢,再次住院行甲氨蝶呤(MTX)化疗;1例因宫腔镜术中出血多,再次行双侧UAE;1例因术后持续阴道出血1月余,保守治疗无效,再次住院行腹腔镜下子宫瘢痕妊娠组织切除及修补术。两组患者治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

试验组及对照组在首次清宫手术时间、首次清宫术中出血量、首次清宫术后血红蛋白下降情况、术后血清 β -HCG下降至正常时间、术后首次月经复潮时间方面无明显差异。

3 讨论

在治疗I型CSP时,与子宫颈体交界处注射垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术相比,UAE联合清宫术没有明显优势。相反,子宫颈体交界处注射垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术治疗I型CSP后,患者住院时间及术后阴道出血时间大大缩短,且治疗费用以及近、远期并发症发生率较低,患者明显受益,临床上值得推广。

CSP最早于1978年由Larsen等^[4]报道,另有研究通过对当地参与早孕评估的妇女进行统计,发现CSP的发病率分别是1:1 800和1:2 216,占有剖宫产史妇女的0.15%,占有前次剖宫产史妇女异位妊娠的6.1%^[5-6]。2008年北京协和医院统计发现CSP的发生率为1:1 221,占异位妊娠的1.05%^[7]。随着二胎政策的开放,剖宫产率的升高以及医学影像技术的发展,临床上CSP的早期诊断率明显升高^[8]。CSP是剖宫产的远期并发症,会导致严重并发症如大出血、胎盘植入、子宫破裂等,因此CSP的诊治原则是早诊断、早终止、早清除,尽可能保留患者的生育功能^[1]。

CSP治疗方法多达30余种,包括清宫术、药物治疗后清宫术、UAE联合清宫术、宫腔镜下病灶清除术、经腹或经阴道或经腹腔镜病灶切除及子宫修补术、超声引导下的消融自凝刀治疗等^[9]。对不同分型的CSP患者即使采取同一种治疗方式,临床预后也不尽相同^[10-11],所以CSP的分型对于治疗方案的选择有重要意义^[11]。

2016年国内专家根据孕囊生长方向以及孕囊与膀胱间子宫前壁肌层的厚度将CSP分为3型^[1],以

子宫前壁肌层厚度3 mm为界,将Vial提出的内生型瘢痕妊娠进一步分为I型和II型。其中,I型CSP是指妊娠囊主要位于宫腔内,部分着床于子宫瘢痕处,且子宫前壁肌层厚度 >3 mm的瘢痕妊娠。目前对于I型CSP常用的治疗方案为UAE联合清宫术,但是UAE存在一定局限性,有文献报道UAE可能会影响卵巢功能、影响子宫内膜血供从而导致宫腔粘连、术后血栓形成、下肢或者外阴部疼痛等并发症^[2,12-13]。

因此,对于生命体征平稳、无大出血高危因素的I型CSP,本研究在宫腔镜下清宫前不予UAE预处理,改为在子宫颈体交界处注射垂体后叶素,然后行宫腔镜下清宫术的治疗方案。宫腔镜下清宫术治疗CSP有着明显优势,宫腔镜可以直视宫腔内妊娠组织的部位、大小以及血供情况;手术后可明确有无病灶残留并再次直视下定位钳夹病灶,可以减少盲目清宫导致的大出血、妊娠物残留等风险;可同时治疗异常宫腔情况如宫腔粘连、纵隔子宫等,有利于再次妊娠^[14]。左娜等^[10]对应用宫腔镜治疗的70例CSP病例分析,发现宫腔镜对于各种分型的CSP疗效确切,尤其I型CSP治疗成功率较高。

垂体后叶素是从猪、牛等哺乳动物脑垂体后叶提取制成的水溶性成分,其内含有缩宫素及血管加压素两种成分,缩宫素对子宫平滑肌有强烈的收缩作用,血管加压素有收缩小动脉和毛细血管的功能。因此,垂体后叶素作为快速有效的止血药在妇科手术中广泛应用^[15-16],在CSP手术治疗中能有效减少术中出血。并且垂体后叶素价格低廉,容易获取。但是在术中使用垂体后叶素时需加强监护,因为用药后可以使全身血管平滑肌收缩,从而引起血压升高、心绞痛、尿量减少等一系列不良反应^[17]。胡春兰等^[18]在治疗I型CSP时尝试清宫术前行UAE,改予垂体后叶素注射,与直接行清宫术对比,发现术前使用垂体后叶素同样可以减少术中出血。

本研究中试验组患者术后住院时间及总住院时间均较对照组时间短,可能原因是垂体后叶素注射后行宫腔镜下清宫术不需要额外术前准备,只要患者无垂体后叶素使用禁忌证。此外,患者UAE术后会产生腹痛、发热等不良反应,延长了住院时间。试验组术后阴道出血时间短于对照组,试验组清宫术前经超声定位妊娠组织,用吸引器定点吸引后再次行宫腔镜,如有妊娠组织残留,则在宫腔镜直视下钳夹,清宫术后宫腔残留可能性大大降低。而对照组清宫包括直接清宫、经腹部超声监测或者宫腔镜下清宫,盲目清宫可能会吸宫不全导致宫腔

残留,术后出现长期点滴阴道出血,甚至二次清宫。两组患者此次CSP与前次剖宫产时间间隔比较,差异无统计学意义($P=0.063$),但试验组样本量较小,若增加样本量,两组间距离前次剖宫产时间间隔比较可能存在差异,从而影响治疗效果,需进一步研究。

综上所述,垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术以及UAE联合清宫术均为I型CSP安全、有效的治疗方式。垂体后叶素联合宫腔镜下清宫术更体现了人性化治疗,在去除疾病的同时,最大限度减少治疗带来的损伤,也体现了价值医学,将患者所期望的生命价值与治疗费用有机结合。

[参考文献]

- [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]. 全科医学临床与教育, 2017, 15(1):5-9
- [2] Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(1):13-25
- [3] Torre A, Paillusson B, Fain V, et al. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms[J]. Hum Reprod, 2014, 29(3):490-501
- [4] Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sacculus - an unusual cause of postabortal haemorrhage. A case report[J]. S Afr Med J, 1978, 53(4):142-143
- [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):220-227
- [6] Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23(3):247-53
- [7] Jiao LZ, Zhao J, Wan XR, et al. Diagnosis and treatment of cesarean scar pregnancy[J]. Chin Med Sci J, 2008, 23(1):10-15
- [8] Kwasniewska A, Stupak A, Krzyzanowski A, et al. Cesarean scar pregnancy: uterine artery embolization combined with a hysterectomy at 13 weeks' gestation--a case report and review of the literature [J]. Ginekol Pol, 2014, 85(12):961-967
- [9] Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207(1):14-29
- [10] 左娜,张宁宁. 宫腔镜手术对于不同临床分型早孕早期剖宫产瘢痕妊娠的治疗效果分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(5):395-399
- [11] 毕建蕾,杨清,毕芳芳. 剖宫产瘢痕妊娠的临床特点及不同临床类型治疗结果的回顾性分析[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(5):465-468
- [12] Tan G, Xiang X, Guo W, et al. Study of the impact of uterine artery embolization (UAE) on endometrial microvessel density (MVD) and angiogenesis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(4):1079-1085
- [13] Vendittelli F, Savary D, Stome B, et al. Ovarian thrombosis and uterine synechiae after arterial embolization for a late postpartum haemorrhage [J]. Case Rep Womens Health, 2015, 5(1):1-4
- [14] 洪莉. 剖宫产瘢痕妊娠宫腔镜手术治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8):854-858
- [15] 张爱倩,薛敏,徐大宝. 垂体后叶素及血管加压素在妇科手术中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(2):97-100
- [16] Saha MM, Khushbo O, Biswas SC, et al. Assessment of blood loss in abdominal myomectomy by intramyometrial vasopressin administration versus conventional tourniquet application [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(5):QC10-13
- [17] Chudnoff S, Glazer S, Levie M, Review of vasopressin use in gynecologic surgery [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2012, 19(4):422-433
- [18] 胡春兰,邓亚丽. Foley尿管联合垂体后叶素在I型剖宫产瘢痕妊娠清宫术中的临床疗效[J]. 湘南学院学报(医学版), 2015, 17(2):34-35

[收稿日期] 2018-09-13