

• 临床研究 •

Methotrexate combined with uterine curettage in treatment of cesarean scar pregnancy

WANG Chunqing¹, ZHANG Hongxia¹, YANG Baojun², SONG Haiman¹,
CHENG Linggang¹, WANG Lishu¹

(1. Department of Ultrasonography, 2. Department of Obstetrics and Gynecology,
Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University,
Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of using methotrexate (MTX) preoperatively to prevent massive hemorrhage during uterine curettage and the appropriate local administration method of MTX in treatment of cesarean scar pregnancy (CSP). **Methods** Clinical data and the efficacy of two local administration procedures in decreasing serum β -human chorionic gonadotrophin (β -HCG) level in 10 patients with CSP were retrospectively analyzed. **Results** All 10 cases were endogenous type CSP, including 5 cases with slight bulge outward. The thickness of the lower segment of uterine anterior wall was 0.1—0.4 cm, and the initial serum β -HCG level was 16 509—179 673 U/L. Each case accepted intracervical and/or ultrasound-guided intra-gestational MTX injection twice with a total dose of 100—150 mg. The serum β -HCG level decreased to 1 724—43 486 U/L before uterine curettage. Massive hemorrhage occurred in 4 cases, of which conservative treatment was successfully in 2 cases, 1 case underwent wedge resection of the ectopic pregnancy via laparotomy, while 1 case underwent uterine artery embolization. Among 6 times intracervical injection administration, except for 1 time with additional intra-gestational anhydrous alcohol injection, 5 times were ineffective, whereas 14 times intra-gestational injection administration were effective, which serum β -HCG decreased by 27.78%—89.00%, with the median declining rate of 65.96%. **Conclusion** For MTX combined with uterine curettage for treating CSP, intra-gestational injection is better than intracervical injection in decreasing serum β -HCG, while ultrasound-guided gestational administration should be taken as the first choice.

[Key words] Pregnancy, ectopic; Methotrexate; Dilatation and curettage; Ultrasonography

DOI:10.13929/j.1672-8475.201801035

氨甲蝶呤联合清宫术治疗子宫瘢痕妊娠

王春庆¹, 张红霞¹, 杨保军², 宋海曼¹, 程令刚¹, 王立淑¹

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院超声科, 2. 妇产科, 北京 100050)

[摘要] **目的** 探讨术前应用氨甲蝶呤(MTX)预防子宫瘢痕妊娠(CSP)清宫术大出血的价值及适宜的给药方法。**方法** 回顾性分析接受 MTX 联合清宫术治疗的 10 例 CSP 患者的临床资料, 评价 2 种局部给药方法降低血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)的效果。**结果** 10 例均为孕囊内生型, 其中 5 例伴轻微外凸, 子宫前壁下段肌层厚度 0.1~0.4 cm, 初始血 β -HCG 水平 16 509~179 673 U/L。每例患者接受 2 次宫颈和/或超声引导下孕囊内注射 MTX, 总用药量 100~150 mg。清宫术前血 β -HCG 降至 1 724~43 486 U/L。4 例发生大出血, 其中 2 例保守治疗成功、1 例接受经腹病灶切除及瘢痕修补术、1 例接受子宫动脉栓塞术。宫颈内注射 MTX 共 6 例次, 除 1 例次孕囊内追加注射无水乙醇外, 其余 5 例次均无

[第一作者] 王春庆(1985—), 女, 河南商丘人, 博士, 医师。研究方向: 超声影像。E-mail: 754980313@qq.com

[通信作者] 张红霞, 首都医科大学附属北京天坛医院超声科, 100050。E-mail: zhanghxtyy@sina.com

[收稿日期] 2018-01-20 **[修回日期]** 2018-07-26

效;孕囊内注射 14 例次全部有效,血 β -HCG 下降率达 27.78%~89.00%,中位下降率 65.96%。结论 在 MTX 联合清宫术治疗 CSP 中,孕囊内注射给药降低血 β -HCG 效果明显优于宫颈内注射给药,宜首选超声引导下孕囊内注射给药。

[关键词] 妊娠,异位;氨甲蝶呤;刮宫术;超声检查

[中图分类号] R714.22; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2018)10-0581-05

剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 (cesarean scar pregnancy, CSP) 指受精卵在前次剖宫产切口瘢痕处种植并生长发育,是一种少见、危险的子宫内异位妊娠,一旦发现应尽早终止妊娠,否则可能导致大出血或子宫破裂等严重并发症。清宫术是治疗 CSP 的基本方法,但具有较高的大出血风险,临床多以氨甲蝶呤 (methotrexate, MTX) 先行杀灭胚胎,之后再行清宫术^[1]。MTX 局部给药途径有 2 种:①孕囊内注射给药,疗效好、不良反应小,Wang 等^[2-3]建议以 MTX 治疗异位妊娠时应选此途径;②宫颈内注射给药,也是临床常用的 MTX 局部给药途径,操作更为简便,但此种给药途径对 CSP 的疗效鲜见报道。本研究探讨 MTX 联合清宫术治疗 CSP 的效果及适宜的局部给药方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 3 月—2017 年 4 月在我院接受宫颈和/或孕囊内 MTX 注射联合清宫术治疗的 10 例 CSP 患者的临床资料,年龄 25~40 岁,中位年龄 38 岁,停经 40~63 天;既往剖宫产史 1~3 次,本次妊娠距前次剖宫产 1~8 年;6 例伴阴道出血或腹痛;血 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotrophin, β -HCG) 水平 16 509~179 673 U/L;均无 MTX 注射禁忌证。术前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Logiq E9 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头(频率 1~5 MHz)及腔内探头(频率 3~8 MHz)。超声诊断 CSP 标准:宫腔内未见孕囊回声,孕囊位于子宫峡部前壁并向膀胱或宫腔内凸起,子宫前壁下段肌层绒毛膜组织血流丰富,呈高速低阻血流频谱。

将 50~75 mg MTX 溶于 2~3 ml 生理盐水中备用,MTX 用量 50 mg/m²。宫颈内注射给药:嘱患者取膀胱截石位,消毒宫颈后,以注射器于宫颈时钟位 3 点及 9 点处缓慢注入 MTX。孕囊内注射给药:患者体位同前,超声实时引导下以 20G PTC 针经腹壁或经阴道穹窿穿刺入孕囊,抽出羊水后注入 1 ml MTX,将剩余 MTX 多点注射于子宫前壁绒毛膜组织内,退出穿刺针前停留 2 min 以防止药物外溢,见图 1。给药后每周复查血 β -HCG 水平,2 次给药需间隔 1 周,根据

血 β -HCG 下降情况择期行清宫术。治疗期间监测血常规和肝肾功能。

2 结果

10 例均为孕囊内生型,6 例妊娠 6~<8 周,4 例 8~9 周;5 例伴孕囊轻度外凸,子宫前壁下段肌层厚度 0.1~0.4 cm。每例接受宫颈内和/或超声引导下孕囊内注射 MTX 2 次,总用药量 100~150 mg。4 例接受 2 次孕囊内 MTX 注射;6 例接受 1 次宫颈内注射 MTX+1 次孕囊内注射 MTX,其中 3 例宫颈内注射 MTX 1 周后血 β -HCG 水平较给药前分别下降了 2.51%、9.79%、52.09%,下降 52.09% 者初始血 β -HCG 为 158 509 U/L,并于宫颈内注射 MTX 后第 3 天孕囊内追加注射无水乙醇 6 ml;另 3 例血 β -HCG 水平分别上升了 17.02%、26.99%、89.54%。10 例患者共接受孕囊内注射 MTX 14 例次,1 周后血 β -HCG 水平下降率 27.76%~89.00%,中位下降率 65.96%。患者情况见表 1。

于末次注射 MTX 后 1~2 周行清宫术,MTX 预处理时间 14~25 天;清宫时血 β -HCG 水平为 1 724~43 486 U/L。6 例清宫手术顺利,出血 5~20 ml。4 例发生大出血:1 例妊娠 8⁺周,术中出血达 1 000 ml,改行经腹病灶切除及瘢痕修补术;1 例妊娠 9 周,术中出血 800 ml,予以子宫动脉栓塞后治愈;1 例妊娠 7 周,术中出血 100 ml,术后 2 周再次突发大出血,出血量达 800 ml,后经促子宫收缩保守治疗止血成功;1 例妊娠 8 周,术中出血 500 ml,予以宫腔内导尿管球囊压迫止血成功。

3 讨论

目前治疗 CSP 的方法有保守治疗和手术治疗两种。保守治疗主要包括 MTX 药物治疗及子宫动脉栓塞术,手术治疗则有清宫术、宫腔镜下病灶清除术、腹腔镜或开腹病灶清除+瘢痕修补术及子宫切除术^[4]。清宫术与 MTX 治疗均具有方法简便、费用低、创伤小、不影响生育功能等优点,但有较高的大出血风险;而 MTX 治疗周期长,病灶吸收时间长,治疗期间可能导致子宫破裂、大出血等,一般不建议单独应用 MTX 治疗 CSP,但主张用于清宫术前预治疗,以降低大出血风险^[1]。MTX 给药途径主要有经臀部肌肉注射全身给药及孕

表 1 MTX 联合清宫术治疗 10 例 CSP 患者的情况

病例序号	孕周	子宫前壁下段肌层厚度(cm)	初始血 β-HCG(U/L)	血 β-HCG(U/L)/下降率(%)			2 次 MTX 总用量(mg)	清宫时血 β-HCG(U/L)/MTX 预治疗天数	术中出血量及治疗情况
				宫颈内注射	孕囊内注射	第 2 次孕囊内注射			
1	7	0.20	43 525	39 266* / -9.79	27 819* / -29.15	—	125	6 814/22	10 ml, 无并发症
2	6	0.27	16 509	31 291* / +89.54	11 945* / -61.83	—	125	11 945/14	5 ml, 无并发症
3	7 ⁺³	0.30	96 360	122 372* / +26.99	43 486* / -64.46	—	100	43 486/14	20 ml, 无并发症
4	8	0.40	158 509	75 939* # / -52.1	19 963* / -73.7	—	100	19 963/16	20 ml, 无并发症
5	8	0.20	121 683	118 632* / -2.51	13 046* / -89.00	—	125	13 046/14	500 ml, 导尿管球囊压迫止血
6	8 ⁺⁴	0.10	132 272	109 759* / +17.02	26 408* / -75.94	—	150	26 408/14	1 000 ml, 行开腹妊娠灶切除及瘢痕修补术
7	9	0.10	179 673	—	96 399* / -46.35	22 664* / -76.49	100	22 664/15	800 ml, 子宫动脉栓塞
8	7	0.10	42 456	—	21 274* / -49.89	3 436* / -83.85	120	1 724/24	清宫术出血 100 ml, 术后 2 周出血 800 ml, 行内科保守治疗成功
9	7	0.20	18 500	—	13 365* / -27.76	4 196* / -68.60	150	4 196/15	10 ml, 无并发症
10	7	0.20	76 239	—	36 652* / -51.92	11 931* / -67.45	110	5 387/25	10 ml, 无并发症

注: * : 1 周前接受 1 次宫颈或孕囊内 MTX 注射; #: 宫颈内注射第 3 天接受孕囊内注射无水乙醇 1 次; +: 较初始血 β-HCG 水平上升; -: 较初始血 β-HCG 水平下降; —: 未注射



图 1 CSP 患者 38 岁, 妊娠 7⁺³ 周, 孕囊内注射 MTX A. 注射前声像图示孕囊着床于子宫前壁下段剖宫产瘢痕处并向宫腔内生长; B. 经阴道前穹窿进针穿刺羊膜囊; C. 经阴道前穹窿进针穿刺绒毛膜组织(箭示穿刺针)

囊内注射局部给药。全身给药时病灶内药物浓度低, 起效慢, 毒副作用相对大; 孕囊内注射局部给药可避免全身用药的不足, 尤其适用于治疗 CSP^[2-3]。此外, 宫颈内注射也是临床常用的局部给药方法, 无需超声引导, 较孕囊内注射更简便安全。

目前对 MTX 保守治疗输卵管妊娠的研究较深入, MTX 治疗后第 4~7 天血 β-HCG 水平下降 >15% 者保守治疗成功率高, 而 ≤15% 者保守治疗失败的可能性大, 应给予额外剂量 MTX 或外科手术干预^[5]。目前多以血 β-HCG 水平下降 >15% 作为 MTX 保守治疗输卵管妊娠有效的标准。对于 MTX 治疗 CSP 后血 β-HCG 水平下降的规律尚缺乏系统研究。本研究中宫颈内注射 MTX 共 6 例次, 5 例次无效, 其中 3 例次血 β-HCG 水平反而上升, 升高率达 17.0%~89.6%, 1 例次注射 MTX 有效, 考虑与孕囊

内追加注射无水乙醇有关; 而孕囊内注射 14 例次全部有效, 血 β-HCG 水平下降率高达 27.76%~89.00%, 中位下降率 65.96%, 提示孕囊内注射给药降低血 β-HCG 水平的效果明显优于宫颈内注射给药。分析其原因, 可能是由于 CSP 为宫腔内异位妊娠, 血供来源丰富, 绒毛膜滋养细胞活性高, 合成并分泌 β-HCG 快且水平高, 直接将 MTX 注入孕囊, 药物可迅速被吸收并达到很高浓度, 可有效抑制滋养细胞合成并分泌 β-HCG, 绒毛膜组织坏死过程中与子宫壁缓慢剥离可进一步加速血 β-HCG 水平下降; 而宫颈内注射给药时, 药物距病灶较近, 妊娠子宫血供丰富有助于药物吸收, 在一定程度上或可提高病灶内药物的吸收速度及药物浓度, 但仍不足以有效抑制 CSP 滋养细胞的高活性, 致血 β-HCG 水平仅轻微下降或不降反升。

随着研究的深入, 特别是超声引导下病灶内局部

给药的普及应用,既往不建议单独使用 MTX 治疗 CSP 的观点正在发生改变。最新研究^[6-8]认为,经阴道超声引导下孕囊内注射 MTX 可作为 CSP 的治疗措施,可单独应用或作为清宫术前预治疗。Seow 等^[9]认为 MTX 全身用药对妊娠<6 周且血 β-HCG 水平<5 000 U/L 的 CSP 患者有效;对于血 β-HCG 水平为 6 000~48 000 U/L 者,除全身用药外,还需进一步辅助治疗,如孕囊内注射 MTX、清宫术、子宫动脉栓塞等。由此推测本研究宫颈内注射 MTX 降低 β-HCG 水平的效果不佳,可能与选择病例的血 β-HCG 水平偏高有关。Cheung^[6]认为,药物治疗 CSP 时,孕囊内注射 MTX 适用于血 β-HCG 水平<100 000 U/L 患者。本研究接受孕囊内注射 MTX 的 4 例患者初始血 β-HCG 水平>100 000 U/L,最高达 179 673 U/L,注射 MTX 后血 β-HCG 下降均满意。以上结果提示,对于血 β-HCG 水平较高的 CSP 患者,应首选超声引导下孕囊内注射给药,因宫颈注射给药病灶内药物浓度低、起效缓慢,可能导致贻误最佳治疗时机,并增加后续治疗的并发症风险。综合文献和本研究结果,笔者认为对于血 β-HCG 水平≤5 000 U/L 的 CSP 患者,两种给药方法均可考虑,但建议首选孕囊内注射给药;而对于血 β-HCG 水平>5 000 U/L 者宜采用孕囊内注射给药,对血 β-HCG 水平高者可间隔 1 周后再次给药。

本组选择超声引导下经腹壁穿刺或经阴道后穹窿穿刺途径孕囊内注射 MTX,未发生任何穿刺并发症。经阴道后穹窿穿刺显示组织层次更加清晰,给药更准确,建议作为首选。药物保守治疗 CSP 时,主张联合用药,如 MTX 联合氯化钾、高渗盐水、米非司酮及无水乙醇等,有助于减少 MTX 用量及毒性,提高疗效^[10]。本组 1 例 MTX 联合无水乙醇治疗,取得了满意疗效。

MTX 治疗异位妊娠时,血 β-HCG 水平是监测疗效的重要指标。有关 MTX 联合清宫术治疗 CSP,适宜清宫的血 β-HCG 水平尚无定论。本研究中 4 例发生大出血者妊娠 7~9 周,初始血 β-HCG 水平为 42 456~179 673 U/L,清宫时血 β-HCG 水平为 1 724~26 408 U/L,子宫前壁下段肌壁厚 0.1~0.2 cm,均为孕囊内生型伴轻微外凸;6 例无大出血者妊娠 6~8 周,初始血 β-HCG 水平为 16 509~158 509 U/L,清宫时血 β-HCG 水平为 4 196~43 486 U/L,子宫前壁下段肌壁厚 0.2~0.4 cm。血 β-HCG 水平并不能完全预测清宫术时是否发生大出血,原因可能是血 β-HCG 水平高意味着孕周大、滋养

细胞活性高、清宫术时大出血风险增加;但是否发生大出血还与其他高危因素有关,如瘢痕处残余肌层厚度、绒毛膜组织在瘢痕处肌层内浸润深度及病变类型等^[11-13],因此,血 β-HCG 水平虽然是制定 CSP 治疗方案的重要参考,但还应综合评估其他高危因素,选择个性化治疗方案。

总之,MTX 联合清宫术治疗 CSP 时,MTX 预治疗宜首选超声引导下孕囊内注射给药途径,并在综合评估高危因素的基础上合理选择治疗方案,以减少并发症,提高成功率。

〔参考文献〕

- [1] 邓玉艳,陆静,宋丁.剖宫产瘢痕部位妊娠的超声分型及治疗效果的研究.实用妇产科杂志,2017,33(7):538-540.
- [2] Wang M, Chen B, Wang J, et al. Nonsurgical management of live tubal ectopic pregnancy by ultrasound-guided local injection and systemic methotrexate. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(4):642-649.
- [3] Bodur S, Özdamar Ö, Kılıç S, et al. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: A quantitative review of English literature. J Obstet Gynaecol, 2015, 35(3):290-296.
- [4] Kanat-Pektaş M, Bodur S, Dundar O, et al. Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(2):263-269.
- [5] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol, 2018, 131(2):e65-e77.
- [6] Cheung VY. Local methotrexate injection as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: Review of the literature. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(5):753-758.
- [7] Yamaguchi M, Honda R, Uchino K, et al. Transvaginal methotrexate injection for the treatment of cesarean scar pregnancy: Efficacy and subsequent fecundity. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(5):877-883.
- [8] Cok T, Kalayci H, Ozdemir H, et al. Transvaginal ultrasound-guided local methotrexate administration as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: Follow-up of 18 cases. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(5):803-808.
- [9] Seow KM, Wang PH, Huang LW, et al. Transvaginal sono-guided aspiration of gestational sac concurrent with a local methotrexate injection for the treatment of unruptured cesarean scar pregnancy. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(2):361-366.
- [10] Kelekçi S, Aydoğmuş S, Aydoğmuş H, et al. Ineffectual medical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with systemic methotrexate: A report of two cases. J Investig Med High Impact Case Rep, 2014, 2(1):2324709614528903.
- [11] 中华医学会妇产科学分会计划生育学组.剖宫产术后子宫瘢痕

- 妊娠诊治专家共识(2016). 中华妇产科杂志, 2016, 51(8): 568-572.
- [12] Gui T, Peng P, Liu X, et al. Clinical and ultrasound parameters in prediction of excessive hemorrhage during management of cesarean scar pregnancy. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 807-812.
- [13] 李康宁, 姜玉新, 刘真真, 等. 宫腔超声造影对剖宫产瘢痕妊娠治疗后的远期随访评估. 中国医学影像技术, 2016, 32(3): 411-414.

Isolated amyloidoma in anterior mediastinum: Case report 前纵隔内孤立性淀粉样瘤 1 例

张骜丹, 孙伟航, 边杰

(大连医科大学附属第二医院放射科, 辽宁 大连 116023)

[Key words] Amyloidoma; Mediastinum; Tomography, X-ray computed

[关键词] 淀粉样瘤; 纵隔; 体层摄影术, X 线计算机

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201804026

[中图分类号] R734.5; R814.42 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-8475(2018)10-0585-01

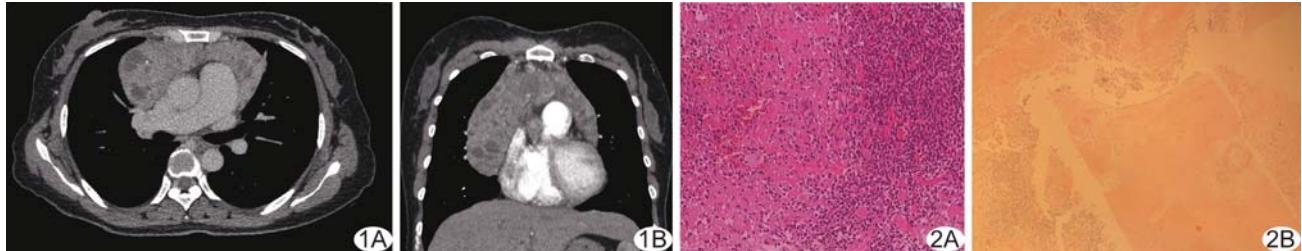


图 1 前纵隔淀粉样瘤 CT 表现 A. 平扫示病变位于前纵隔内, 密度不均; B. 增强动脉期呈轻度不均匀强化, 主动脉受压推移 **图 2** 病理图 A. 穿刺组织由淡粉染无定形物质构成, 周围可见多量淋巴细胞、浆细胞浸润(HE, ×40); B. 刚果红染色无定形物质(+; 刚果红染色, ×10)

患者女, 42岁, 因“头晕、头痛 1 天”入院, 既往有干燥综合征病史 4 年余。查体: 神清, 无明显脱发, 牙齿片状脱落, 舌干裂, 舌苔消失, 皮肤遇光变红。CT: 平扫示前纵隔肿块, 边缘光整, 最大截面约 8.1 cm×4.5 cm, 其内密度不均, 可见点状钙化及大小不等低密度区, CT 值 40~76 HU(图 1A), 增强扫描病灶呈不均匀强化(图 1B), 其内低密度区未见强化; 考虑畸胎瘤, 建议穿刺活检。穿刺病理: 穿刺组织由淡粉染无定形物质构成, 周围可见多量淋巴细胞、浆细胞浸润; 免疫组化: CD38(部分+), Kappa(+), Lambda(+), AE1/AE3(-), Ki-67(少许+); 特殊染色: 刚果红无定形物质(+)。结合免疫组化及刚果红染色诊断为淀粉样瘤(图 2)。

讨论 淀粉样瘤又称淀粉样变性, 临床罕见, 可分为原发性、继发性和系统性, 发生于纵隔内者极为罕见。该病

病因尚存争议, 一般认为与免疫、感染、遗传等因素有关。主要病理表现为组织中出现不溶性纤维蛋白组成的淀粉样物质沉积。发生于前纵隔的淀粉样瘤多表现为前纵隔孤立性肿块, 临床症状主要由肿瘤压迫周边结构所致, 常表现为呼吸系统症状, 如咳嗽、咯血、气短等, 且可能出现阻塞性肺炎、阻塞性肺气肿等。目前诊断纵隔淀粉样瘤主要依靠呼吸道症状、影像学检查和病理学检查。影像学表现不具特异性。CT 表现为纵隔内孤立性肿块, 体积一般较大, 边界多清晰, 其内可见囊变及粗糙钙化灶, 以前纵隔居多, 邻近血管、脏器受压推移而无受侵, 增强后均匀或不均匀、明显或不明显强化。MR T1WI 多表现为不均质低信号, T2WI 多为不均质高信号。本病应与胸腺瘤、淋巴瘤、转移瘤、畸胎瘤及纵隔肉芽肿性病变相鉴别。确诊需依靠细针穿刺、胸腔镜或开胸探查行病理活检。淀粉样瘤光镜下 HE 染色显示为无定形嗜酸性粉红色物质, 刚果红染色后偏光镜下呈苹果绿双折光, 具有特征性。本例患者为女性, 有干燥综合征病史, 病变发生于前纵隔, 肿块较大但未侵及邻近血管、脏器, 其内多发囊变及钙化具有提示意义。

[第一作者] 张骜丹(1992—), 女, 辽宁锦州人, 在读硕士。

E-mail: 370151191@qq.com

[收稿日期] 2018-04-18 **[修回日期]** 2018-05-28