

## · 药物与临床 ·

## 1 例剖宫产瘢痕妊娠合并子宫卒中患者保守治疗用药分析

吴 越<sup>1,2</sup>, 王爱华<sup>2</sup>, 韩朝宏<sup>2</sup>, 冯 欣<sup>2</sup> (1. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院药事部, 北京 100730)

**[摘要]** **目的** 研究如何对剖宫产瘢痕妊娠(CSP)患者进行药物保守治疗。**方法** 1例CSP合并子宫卒中患者,在手术治疗无法开展的情况下,笔者探讨如何针对血清 $\beta$ -HCG $>20\ 000$  IU/L的患者制订药物保守治疗方案并预防产生毒副作用。**结果** 患者经2次子宫动脉栓塞+MTX50 mg子宫动脉灌注,3次MTX50 mg宫颈注射联合口服米非司酮保守治疗后,血清 $\beta$ -HCG转阴,无不良反应发生,保守治疗成功。**结论** 临床药师对CSP患者的药物保守治疗开展全程药学监护,对保障患者用药的安全、有效具有较大帮助和促进作用。

**[关键词]** 剖宫产瘢痕妊娠;子宫卒中;药物保守治疗;甲氨蝶呤;米非司酮

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)06-0552-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.017

## A case analysis of conservative treatment of a cesarean scar pregnancy combined with uterine apoplexy

WU Yue<sup>1,2</sup>, WANG Aihua<sup>2</sup>, HAN Chaohong<sup>2</sup>, FENG Xin<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100006, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the conservative treatment for cesarean scar pregnancy (CSP) with proper medications. **Methods** One case of CSP with uterine apoplexy was reported. Medication regimens were illustrated as the conservative treatments for the patient with  $\beta$ -HCG $>20\ 000$  IU/L, in whom surgery was contraindicated. **Results** After two times of uterine artery embolization and chemotherapy (MTX50 mg), followed by three times of MTX50 mg cervical injection combined with oral mifepristone, serum  $\beta$ -HCG dropped to normal level and no adverse reactions were observed. **Conclusion** Clinical pharmacists could strengthen the safety and effectiveness of rational drug use by participating in the integrated pharmacy care.

**[Key words]** CSP; uterine apoplexy; conservative treatment; MTX; mifepristone

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是指孕囊着床于剖宫产术后的切口瘢痕上,属于一种特殊类型的异位妊娠。由于我国剖宫产率居高不下加之放开二胎政策出台,CSP的发病率呈现逐渐上升趋势<sup>[1,2]</sup>。CSP如果不能得到及时、有效的治疗,将可能导致患者大出血、子宫破裂等并发症,使孕妇丧失生育能力甚至危及生命。CSP的治疗方法包括:药物治疗、手术治疗、子宫动脉栓塞治疗及期待治疗等<sup>[3]</sup>。本研究以1例CSP合并子宫卒中患者为例,分析甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)不同给药方式对治疗效果的影响,最终该患者保守

治疗成功。总结临床药师在提高药物治疗的安全性和有效性,改善患者预后方面发挥的积极作用。

### 1 病史摘要

患者,女,32岁,身高155 cm,体重61 kg。因“停经56 d,阴道出血7 d”入院。患者停经40 d时自测尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)呈阳性,随后出现恶心、干呕等早孕反应,无发热、腹痛等不适。入院7 d前无明显诱因出现阴道少量鲜红色出血,伴小血块,否认组织物排出,无腹痛及肛门坠胀感,阴道出血持续,出血量逐渐减少。入院3 d前于当地县医院就诊,B超检查提示子宫下段切口处低回声,盆腔少量积液,建议入上级医院就诊,遂于2015年5月19日入住北京妇产医院。查体:子宫增大如孕7周。实验室检查:查血HCG 25 813.9 IU/L。辅助检查:B超提示宫腔下段及子宫前壁下段肌层间

**[作者简介]** 吴 越,主管药师。研究方向:临床药学。Tel: 13540095828; E-mail: wuyue\_lance@163.com

**[通讯作者]** 王爱华,副主任药师。Tel: (010)52277244; E-mail: aihuacat@126.com

囊实不均质回声团(切口妊娠可能性大),大小为2.4 cm×4.0 cm×1.5 cm,位于剖宫产切口后方,向浆膜层外凸,内见一暗区,直径0.9 cm。彩色多普勒血流成像(CDFI)示其周边可见较丰富的血流信号,明确诊断为:“剖宫产瘢痕妊娠”收入本院。

## 2 主要治疗经过

患者于2015年5月20日行双侧子宫动脉造影术+双侧子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)+MTX 50 mg 双侧子宫动脉灌注化疗术;于5月22日行腹腔镜下双侧输卵管绝育术+腹腔镜探查术,并拟行宫腔镜下妊娠胚物切除术+宫腔镜检查。腹腔镜手术中阴道大出血,镜下见子宫右前壁及子宫下段包块进行性增大,表面肌层菲薄,呈子宫卒中表现,遂急行第二次双侧子宫动脉栓塞术+MTX 50 mg 子宫动脉灌注。术后予口服

米非司酮 50 mg, q12 h, 保守治疗,因血 HCG 下降不明显,于5月28日拟行肌肉注射 MTX 50 mg,临床药师认为宫颈注射相较肌肉注射毒副作用小、疗效好,且同样易于操作,建议改为宫颈注射,并提醒医师该患者已多次使用 MTX,应注意采取解毒措施。医师采纳临床药师建议,之后分别于6月4日、6月11日于宫颈注射 MTX 50 mg 1次,且均于注射 MTX 次日给予亚叶酸钙 6 mg 肌肉注射解毒。于6月4日调整米非司酮用量为口服 25 mg, q12 h。患者于6月18日复查血 HCG: 2 659.2 IU/L,复查B超提示:宫腔及子宫左前壁下段见实质性低回声,大小约3.1 cm×3.2 cm×3.0 cm, CDFI 周边见点状血流信号。一般情况好,无腹痛及肛门坠胀感,阴道少量流血(少于月经量),予以带米非司酮出院。治疗期间及出院后随访 HCG 监测情况见表1。

表1 患者住院期间及出院后血清 HCG 水平(IU/L)

日期	05-19	05-22	05-25	05-28	05-29	06-03	06-11	06-18	06-23	06-29	07-15
HCG	25 813.9	33 231.6	27 883.5	21 213.0	14 234.6	9 790.9	4 551.5	2 659.2	431.2	9.7	0.8

## 3 药物治疗方案设计

**3.1 UAE+MTX 子宫动脉化疗** 为提高 MTX 的疗效,本例患者在完善各项相关检查后实施了首次 UAE+MTX。术前行动脉内灌注 MTX,可以利用胎盘对药物的首过提取和首过代谢作用,显著提高局部组织的药物浓度,增加药物疗效,从而增强杀胚效果<sup>[4]</sup>。而 UAE 不仅可选择性地栓塞出血动脉,而且可使子宫内的动脉压明显下降,血流缓慢有利于血栓形成,致使出血部位的血管闭塞,出血迅速减少或停止,从而迅速阻断子宫和胎盘间的血流交换,造成胎盘组织急性缺血坏死,使坏死的胎盘与子宫壁逐渐分离<sup>[5]</sup>。有学者认为 UAE 是唯一可替代子宫切除的止血方法;合并使用 MTX,两者起协同作用,能有效杀死胚胎及滋养细胞并使其逐渐萎缩,达到治疗目的。这种方法因具有微创、有效、能保留患者生育功能、可快速使血 HCG 转阴等优点而逐渐被推荐为治疗 CSP 的首选治疗方案。但由于其价格昂贵,且需要相应的配套医疗设施,限制了其使用。

MTX 保守治疗通常适用于:患者一般情况良好,孕龄<8周,B超提示胚囊与膀胱壁间的子宫肌层厚度<2 mm,血清β-HCG<5 000 IU/L。本例患者入院时查血 HCG 已高达25 813.9 IU/L,B超提示孕囊着床处周边可见较丰富的血流信号,此时患

者已不符合 MTX 保守治疗的条件,但直接手术很可能导致难以控制的子宫出血;且患者年仅32岁,有保留子宫的愿望,因此,行子宫动脉栓塞术+MTX 50 mg 子宫动脉灌注成为该患者的最佳选择。

按照常规<sup>[1]</sup>,子宫动脉栓塞后最好在术后3d内于B超监视下行清宫手术,该患者于术后第3天拟行腹腔镜下双侧输卵管绝育术+宫腔镜下妊娠胚物切除术,但患者腹腔镜手术中阴道大出血,发生子宫卒中,为及时止血,遂急行第2次子宫动脉栓塞术+MTX 50 mg 子宫动脉灌注。由于妊娠胚物尚未清除,患者手术风险又增大,此时,药物保守治疗成为首选。

**3.2 MTX 与米非司酮联合用药** 患者于第2次 UAE+MTX 子宫动脉灌注术后开始口服米非司酮,配合 MTX 共同构成杀胚方案。米非司酮是炔诺酮衍生物,作为孕激素受体拮抗剂,在分子水平与内源性孕酮竞争性结合受体,阻止体内孕酮对子宫内膜及蜕膜发挥作用,促使妊娠绒毛及蜕膜组织变性坏死,同时促使黄体生成素下降,黄体萎缩,最终依赖于黄体的胚囊死亡。

由于作用机制的不同,米非司酮与 MTX 有协同作用,两者联合应用能有效抑制滋养细胞的生长,使滋养细胞迅速坏死、消失,从而显著提高异位妊娠药物治疗的成功率。国内外多项研究表明<sup>[6-9]</sup>,

MTX 联合米非司酮治疗比单用 MTX, 可以提高异位妊娠的治愈率, 缩短血清 HCG 转阴、出血、包块消失及住院等时间, 并降低二次用药率, 而两种方案的不良反应发生率无明显差异。

对于米非司酮的给药剂量及疗程, 目前尚无统一方案, 已有文献报道的给药方式有: ①米非司酮单次顿服, 给药剂量从 150~600 mg 不等<sup>[10,11]</sup>; ②米非司酮 50~200 mg, 1 次/d, 连用 3 d<sup>[12,13]</sup>; ③米非司酮 150~300 mg 顿服, 如 1 周后血  $\beta$ -HCG 下降 <15%, 重复给药 1 次<sup>[14,15]</sup>; ④米非司酮 25~200 mg, bid, 根据血  $\beta$ -HCG 下降程度逐渐减少米非司酮用量, 直至  $\beta$ -HCG 恢复正常<sup>[16,17]</sup>。相比之下, 第 4 种方案更适合血 HCG 较高的患者。综合考虑本例患者情况后, 给药方案定为初始口服米非司酮 50 mg, bid, 待血 HCG 降至 10 000 IU/L 以下后, 将剂量调整为 25 mg, bid, 直至患者血 HCG 转阴后停药。

**3.3 MTX 给药途径探讨** 相较于手术治疗而言, CSP 的药物保守治疗对患者的创伤小, 在治愈 CSP 的同时还能保留患者的生育能力, 因此, 行保守治疗对于满足相关指征的患者更具优势。MTX 是最经典、常用的一线杀胚药, 近年来许多学者将 MTX 作为保守治疗的首选药物。MTX 是一种叶酸还原酶抑制剂, 能抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸无法还原成有生理活性的四氢叶酸(体内合成嘌呤核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸的重要辅酶), 从而干扰 DNA、RNA 及蛋白质的生物合成。MTX 与 CSP 滋养细胞有较高的亲和力, 能使其变性、坏死, 最终导致胚胎组织死亡。MTX 治疗 CSP 的给药途径包括: 肌内注射、B 超引导下妊娠组织内局部注射、子宫动脉栓塞前动脉内灌注等。本例患者在住院治疗过程中采用了 MTX 动脉内灌注、宫颈注射等不同的给药方式。

## 4 药学监护

**4.1 治疗方案的建议** 以 MTX 宫颈注射代替传统的肌内注射。宫颈注射相较于肌内注射而言, 因药物接近异位妊娠包块, 局部药物浓度高, 异位妊娠胚胎对药物吸收量大、杀伤力强、用量少、疗程短, 副反应明显小于肌内注射, 且治愈率高<sup>[18-21]</sup>。因此, 临床药师建议以宫颈注射代替肌内注射, 医师予以采纳。该患者经两次 UAE+MTX 子宫动脉灌注术后, HCG 下降不明显, 经 3 次 MTX 50 mg 宫颈注射, 每次 HCG 下降幅度均 >40%, 且患者耐受良好, 未见发生不良反应。

**4.2 不良反应监测** 已知 MTX 的毒性反应有口

腔黏膜溃疡、骨髓抑制、皮疹、胃肠道反应、肝/肾毒性和肺纤维化等, 其中, 口腔溃疡通常是毒性反应的最早期症状, 而骨髓抑制是最常见的不良反应, 表现为粒细胞减少和粒细胞缺乏症。由于患者在治疗过程中多次使用 MTX, 为尽量减少药物不良反应对患者的不利影响, 临床药师每日查房时观察、询问患者症状, 同时监测血常规、肝肾功能等相关实验室指标, 在第 3 次给药后建议医师加用亚叶酸钙解毒。另外, 由于 MTX 在日光、高温、潮湿条件下不稳定, 药物溶解稀释后, 光照会加速反应, 所以临床药师提醒护士现用现配, 在配制和使用过程中尽量避光。

米非司酮的副反应较少, 仅少数妇女因早孕反应较明显, 服药后可加重妊娠反应, 如恶心、眩晕、疲倦乏力等。另有少数妇女可出现少量的阴道出血, 一般无需特殊处理。在给药前, 临床药师明确患者无用药禁忌; 给药后对患者进行用药教育, 交代服药方法及注意事项, 强调按时服药, 不能漏服, 每次服药前后各禁食 2 h, 且服药期间不可同时服用非甾体抗炎药(如阿司匹林、吲哚美辛等)、镇静剂及广谱抗生素, 使患者保持良好的用药依从性。

## 5 患者转归

本例 CSP 合并子宫卒中患者在住院治疗过程中, 曾予 2 次子宫动脉栓塞+MTX 50 mg 子宫动脉灌注, 3 次 MTX 50 mg 宫颈注射, 先后共用 MTX 250 mg, 同时使用米非司酮 1 400 mg; 出院后继续口服米非司酮 1 300 mg, 患者血 HCG 转阴, 药物保守治疗成功。治疗过程中患者耐受良好, 未见明显胃肠道反应、口腔溃疡、肝功能损害及骨髓抑制、子宫出血、皮疹等不良反应发生。在治疗过程中, 临床药师深切体会到密切监护患者用药过程、根据病情变化及时调整给药方案(包括给药途径), 是提高临床疗效及医疗质量的重要手段。

## 6 结语

CSP 是一种特殊的异位妊娠, 其治疗应以终止妊娠、去除病灶、保留生育能力及保障患者安全为目标, 同时, 尽可能减少对患者的进一步损伤, 因此药物(主要是 MTX)治疗是主要方法之一<sup>[22]</sup>。临床药师充分考虑到药物治疗可能引起的不良反应, 建议行 MTX 宫颈注射代替肌内注射, 联合米非司酮, 配合药学监护, 取得了良好的治疗效果。

临床药师如何在妇产科此类手术科室发挥自身优势深入开展药学服务, 是值得探讨的问题。就专业特点而言, 医师更加关注患者的临床诊断与整体

治疗方案,而对药物治疗的关注度有限。临床药师的优势在于更关注用药、更懂药。随着临床药学工作越发受到关注与重视,临床药师应当不断提高自身综合技能,在实践中认真履行促进临床合理用药的神圣职责,同时不断提升自身价值。

### 【参考文献】

[1] 中华医学会计划生育学分会. 剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(25):1731-1733.

[2] 施腾飞, 童晓文. 剖宫产瘢痕妊娠的诊断与治疗进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(1): 10-13

[3] 李瑾瑾, 刘欣燕. 剖宫产瘢痕妊娠的治疗选择[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(2):209-213.

[4] 陈国强, 谢春明. 子宫动脉栓塞/化疗栓塞术在治疗剖宫产后子宫切口妊娠中的应用价值[J]. 当代医学, 2009, 15(17): 325-327.

[5] Zhang B, Jiang ZB, Huang MS, et al. Uterine artery embolization combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy: results of a case series and review of the literature [J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(12):1582-1588.

[6] Gómez García MT, Aguarón Benitez G, Barberá Belda B, et al. Medical therapy (methotrexate and mifepristone) alone or in combination with another type of therapy for the management of cervical or interstitial ectopic pregnancy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(1):77-81.

[7] Kalampokas E, Boutas I, Panoulis K, et al. Novel medical therapy of cesarean scar pregnancy with a viable embryo combining multidose methotrexate and mifepristone: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(41):e1697.

[8] Garbin O, de Tayrac R, de Poncheville L, et al. Medical treatment of ectopic pregnancy: a randomized clinical trial comparing metotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2004, 33(5): 391-400.

[9] 罗丹, 钟玲, 赵腾飞. 甲氨蝶呤联合米非司酮与单用甲氨蝶呤治疗异位妊娠的疗效评价[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(2): 184-187.

[10] 裴海英, 张大微, 吴钦兰, 等. 甲氨蝶呤联合宫外孕 II 号方与米非司酮治疗异位妊娠的随机对照试验[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 168-172.

[11] 李景会, 刘聪慧, 夏凤艳. 3 种方案治疗异位妊娠的疗效及成本-效果分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(11): 2044-2048.

[12] 张淑贤. 不同剂量米非司酮治疗异位妊娠的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(4): 210-212.

[13] 龚寅芸. 不同剂量米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠疗效观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(32): 60-61.

[14] 陈新磊, 张君娜. 甲氨蝶呤、米非司酮及两者联用保守治疗异位妊娠的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(2): 297-298.

[15] 刘馨, 张丽. 甲氨蝶呤联合米非司酮不同给药方案治疗异位妊娠疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(27): 3909-3910.

[16] Shrestha E, Yang Y, Li X, et al. Successful conservative management with methotrexate and mifepristone of cervical pregnancy[J]. J Biomed Res, 2011, 25(1):71-73.

[17] 任月月, 劳利迪. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠的疗效及不良反应观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(18): 2868-2869.

[18] 陈青文, 吴学明, 陈燕娥. 甲氨蝶呤宫颈注射与肌肉注射治疗异位妊娠疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(13): 1865-1866.

[19] 孙海艳, 尹珊珊. 宫颈注射与全身用药应用甲氨蝶呤治疗异位妊娠疗效对比[J]. 微量元素与健康研究, 2015, 32(1): 17-18.

[20] 邓新粮, 何小丽, 肖松舒. 剖宫产术后子宫切口部位妊娠保守治疗 16 例疗效分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(6): 372-373.

[21] 马静, 苑学, 蒋利东, 等. 宫颈注射甲氨蝶呤保守治疗宫外孕临床观察[J]. 河北医药, 2010, 32(23): 3295-3296.

[22] 左文莉. 提高剖宫产瘢痕妊娠的诊治水平, 降低妇女的生殖危害——对《剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识》的解读[J]. 中国医学杂志, 2012, 92(25): 1729-1730.

【收稿日期】 2016-05-04 【修回日期】 2016-09-01  
【本文编辑】 李睿旻

(上接第 539 页)

[5] 苏齐鉴, 梁飞立, 李益忠, 等. 绞股蓝总苷片联合山楂精降脂片治疗高效抗逆转录病毒治疗后血脂异常的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3903-3905.

[6] 许宗凡, 谢后光, 邹双凤. 山楂精降脂片治疗高脂血症 68 例疗效观察[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(4): 877-878.

[7] 林铁男, 金慧子, 苏娟. 高效液相色谱法测定山楂精降脂片中齐墩果酸和熊果酸含量[J]. 药实践杂志, 2015, 33(5): 448-450.

[8] 李贵海, 孙敬勇, 张希林, 等. 山楂降血脂有效成分的实验研究[J]. 中草药, 2002, 32(1): 50-52.

[9] Han YY, Xue XW, Shi ZM, et al. Oleanolic acid and ursolic

acid inhibit proliferation in transformed rat hepatic oval cells [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(5): 1348-1356.

[10] 梁睿妹, 张川, 邹豪, 等. HPLC 法测定中药山楂中有效成分绿原酸的含量[J]. 药实践杂志, 2012, 30(6): 457-477.

[11] 张才华, 郭兴杰, 李芳, 等. HPLC 法同时测定白花蛇舌草中齐墩果酸和熊果酸的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(5): 358-360.

[12] 石心红, 郭江宁, 翟静华. HPLC 法测定女贞子中齐墩果酸、熊果酸的含量[J]. 海峡药学, 2005, 17(4): 41-43.

【收稿日期】 2016-04-05 【修回日期】 2016-06-01  
【本文编辑】 李睿旻