

· 论 著 ·

药物杀胚联合腹腔镜保守手术治疗异位妊娠 64 例分析

王晓霜, 章建朝

(重庆市第一人民医院妇产科 400011)

摘要:目的 了解在异位妊娠治疗中,药物杀胚治疗后对腹腔镜保守手术的影响及术后恢复的状况。方法 回顾性分析 62 例异位妊娠患者,先予氨甲喋呤(MTX)+米非司酮杀胚治疗 1~2 个疗程后再行腹腔镜下开窗取胚术或胚胎伞端挤出术,术中观察胚胎组织、出血情况以及术后持续性异位妊娠发生率及妊娠情况。结果 输卵管保守性手术全部成功,术中胚胎组织陈旧,创面出血少;无持续性异位妊娠发生;术后宫内妊娠 66.7%,再次异位妊娠 11.9%。结论 药物杀胚后再行腹腔镜保守手术,术中出血减少、增加了保留完整输卵管概率,避免了持续性异位妊娠发生,操作方便,有临床推广价值。

关键词:妊娠,异位;药物疗法;妇科外科手术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)30-3017-02

Observation of laparoscopic surgery and drug treatment of kill embryos in the treatment of ectopic pregnancy

Wang Xiaoshuang, Zhang Jianchao

(Department of Obstetrics Gynecology, the First People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400011, China)

Abstract: Objective To observe effect of drug treatment to kill embryos after the laparoscopic surgery and the postoperative recovery situation. **Methods** 62 cases of ectopic pregnancy was retrospectively analyzed by methotrexate (MTX) + mifepristone treatment to kill embryos and laparoscopic fenestration surgery after 1-2 treatments to take out the umbrella side of the embryos. The embryonic tissue, bleeding and postoperative incidence of persistent ectopic pregnancy and pregnancy situation were observed. **Results** of conservative tubal surgery was successful in all patients with old embryonic tissue, less bleeding wound, no persistent ectopic pregnancy and 66.7% of postoperative intrauterine pregnancy and 11.9% of ectopic pregnancy again. **Conclusion** Laparoscopic conservative surgery after drug treatment reduced blood loss, increased risk of fallopian tube intact, and avoided the occurrence of persistent ectopic pregnancy. It was easy to operate with clinical value.

Key words: pregnancy, ectopic; drug therapy; gynecologic surgical procedures

异位妊娠是妇科常见疾病,严重威胁育龄妇女的生命及生殖健康。如何有效保留患者生育功能,本院采用药物杀胚后再行腹腔镜保守手术治疗,并将随访患者进行回顾性观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取 2008 年 1 月至 2010 年 1 月在本院因异位妊娠入院患者,告知异位妊娠治疗方法,行充分医患沟通后自愿选择药物杀胚联合腹腔镜保守治疗并签字认可的患者 62 例,行回顾性分析。患者年龄 17~38 岁,平均 26.8 岁。有人工流产史 43 例,盆腔炎病史 9 例,异位妊娠病史 5 例;有明确停经史 54 例;有阴道不规则流血者 56 例;有下腹钝痛者 43 例。B 超检查 62 例患者均未见宫腔内孕囊,62 例附件均有低回声包块,直径均大于 3 cm,其中 16 例 B 超提示附件区可见孕囊,5 例可见卵黄囊及胚芽,2 例可见心管搏动。37 例盆腔内有积液 5~36 mm,平均(15.0±3.2)mm,血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)62 例均增高(2 147~23 585 mIU/mL),平均(3 285.2±712.4) mIU/mL。输卵管壶腹部妊娠 41 例,峡部妊娠 14 例,伞端妊娠 6 例,间质部妊娠 1 例。

1.2 入选条件 (1)生命体征平稳,无明显内出血征象,血常规、肝肾功能正常,同意使用该治疗方案患者为必要条件;(2)以血 β -HCG>2 000 mIU/mL,盆腔包块直径大于 3 cm,附件区为低回声包块,或见孕囊,可见卵黄囊及胚芽、心管搏动患者为主要入选条件;(3)选择药物保守的患者,治疗 1~2 个疗程后,动态监测血 β -HCG、包块大小变化,评估效果不佳患者^[1]。

1.3 药物治疗方法 对附件包块无卵黄囊及胚芽、心管搏动患者,氨甲喋呤(MTX)50 mg/m² 单次肌肉注射,同时口服米非司酮 50 mg,每天 2 次,连续 3 d,总量 300 mg,治疗 3 d 后行腹腔镜保守手术治疗。对有卵黄囊及胚芽、心管搏动患者,前

3 d 治疗同前,3 d 后复查血 β -HCG、B 超,若血 β -HCG 下降小于 25%,B 超提示心管搏动,包块周围血流信号仍丰富,第 4、5 天再予 MTX+米非司酮同上治疗 1 个疗程后手术。

1.4 药物治疗过程中监测 嘱患者注意休息,避免使用腹压,作好急诊手术准备前提下,密切监测患者自觉症状、生命体征、有无活跃性内出血。治疗 3 d 后复查:血常规、血 β -HCG;B 超了解盆腔包块大小、回声、是否还有心管搏动、包块周围血流信号是否仍丰富、盆腔是否积液;若在保守治疗中出现腹痛加剧致盆腔内出血增多行急诊手术。

1.5 腹腔镜保守治疗方法 患者均在全麻下行腹腔镜保守手术治疗:输卵管开窗取胚术 56 例(壶腹部 41 例、峡部 14 例、间质部 1 例),胚胎伞端挤出术 6 例。操作方法:开窗取胚术术式:切口选在输卵管系膜对侧缘、包块最突出处,沿输卵管长轴纵行予电钩切开深达输卵管腔,长 1~2 cm,胚胎组织及血凝块即向外膨出,用无损伤抓钳将组织取出,生理盐水反复冲洗输卵管腔,确认组织已取净,创面无明显出血者,不作特殊处理;创面渗血者,点状电凝止血;若切缘渗血明显,予间断缝合关闭切口。6 例伞端妊娠者用冲洗器或小弯钳从壶腹部向伞端挤压,将组织挤出伞端,出血点予电凝或压迫止血。

1.6 术后观察 术后第 2、5、15 天复查血 β -HCG 至正常。

1.7 术后随访 随访无避孕措施、近期有生育要求者的妊娠情况。

2 结果

术前用药 1 个疗程患者 53 例,9 例(壶腹部妊娠 7 例、伞端妊娠 1 例、间质部 1 例)重复用药;这 9 例中含有卵黄囊及胚芽的 5 例,有心管搏动的 2 例(壶腹部妊娠 1 例、间质部 1 例);血 β -HCG 均大于 3 000 mIU/mL,重复用药率高于 2 000

mIU/mL 组,与 Gamzu 等^[2] 研究显示一致。使用药物治疗后有 4 例患者出现恶心、呕吐等胃肠道反应;2 例肌注 MTX 后发热(37.5~38.1 °C)1 d 后消退;1 例白细胞轻度下降,经治疗后好转。在使用药物治疗过程中,19 例阴道流血增多,13 例出现腹痛较前加重,7 例 B 超检查提示盆腔积液增加(增加小于 30 mm),15 例包块增大 1~3 cm 不等,但监测生命体征平稳,血红蛋白(Hb)无明显变化,均完成 1~2 个疗程。

在腹腔镜手术中,包块未见明确绒毛,妊娠组织变性坏死,已与血块包裹成团 51 例;包块中可见绒毛,周围有陈旧血块 11 例,其中绒毛与血块包裹较紧 6 例,松散 5 例;取出组织后,创面几乎不出血 46 例,少量点状渗血 11 例,明显渗血的 5 例(壶腹部妊娠 4 例、间质部妊娠 1 例),其中切口渗血明显 3 例、管腔壁渗血明显 2 例,以上 5 例患者入院时均可见卵黄囊及胚芽,其中 2 例可见心血管搏动,血 β -HCG 均大于 20 000 mIU/mL;并且术中发现胚胎组织与血块松散。术中发现若妊娠组织变性,与陈旧血块包裹成团,组织钳取也容易,切缘、管壁不出血或出血少(术中出血 0~20 mL),平均(5.12±5.01) mL,少量出血予生理盐水反复冲洗止血也无需电凝止血,减少了电凝对输卵管壁的损伤,手术时间亦缩短(单指患侧输卵管手术时间:5~15 min),平均(8.13±5.04) min。而绒毛活性高患者,术中切缘、管壁相应出血也增多(出血 30~100 mL),手术时间亦增加(15~45 min),平均(20.35±19.45) min。

术后 2 d 血 β -HCG 下降均大于 80%,其中 57 例血 β -HCG 下降大于 85%;术后 5 d 血 β -HCG 下降均大于 90%;术后 15 d 血 β -HCG 全部下降正常,无一例持续性异位妊娠,嘱术后常规避孕 6 个月。

术后有效随访 44 例(70.9%),妊娠 31 例(70.4%),宫内孕 28 例(66.7%),异位妊娠 5 例(11.9%)。

3 讨 论

近年来,异位妊娠在未婚未育年轻妇女中发生率呈升高趋势,患者有保留生育的要求。由于阴道超声应用和血 β -HCG 的测定,使异位妊娠早期诊断率得到提高,为异位妊娠保守治疗提高了更多机会^[3]。但异位妊娠药物保守治疗有严格指征:生命体征平稳,无明显内出血征象,血常规、肝肾功能正常,血 β -HCG < 2 000 mIU/mL,盆腔包块直径小于 3 cm 为药物保守治疗的绝对指征^[4]。刘殊凤等^[5] 认为无明显腹痛、异位妊娠包块直径为 3~5 cm、血 β -HCG < 5 000~6 000 mIU/mL 亦可作为适应证,1999 年 FIGO(国际妇产科联盟)推荐的数值 β -HCG < 6 000~15 000 mIU/mL。在药物保守治疗过程中,需较长时间行严密动态监测患者生命体征、血 β -HCG、B 超等,同时保守治疗有失败可能,随时可能急诊手术,造成患者严重精神负担。盆腔积血时间过长,将造成输卵管充血水肿,反应性炎症,特别是附件包块的吸收,需要数月,甚至吸收不全,造成患侧输卵管不通畅或再次异位妊娠;而行腹腔镜下输卵管保守性手术,目的是保留患侧输卵管,更重要是保留输卵管功能。在输卵管切开取胚术中,切开输卵管时出血多少与妊娠绒毛的活性有关,绒毛组织越新鲜,输卵管组织充血越明显,出血越多。术前超声检查有胚芽及心血管搏动患者,在开窗取胚术中常出现切口缘、胚胎着床处渗血明显,常需要反复电凝止血,对输卵管造成进一步医源性损毁;在既往的再次手术中可见类似患者的原患侧输卵管大都有不可逆的损毁。故对有生育要求的患者行腹腔镜保守手术,术中减少创面出血,避免过多电凝破坏输卵管是保留输卵管功能的关键。

在开窗取胚术、胚胎挤出术等输卵管保守治疗手术中,4%~10%可能残留绒毛组织^[6],有报道伞端胚胎挤出术术后

持续性异位妊娠发生率为 33.3%^[7]。异位妊娠持续性存在导致保守手术治疗失败,这可能与异位妊娠病灶的清除程度、手术方式、胚胎活性过高^[8]、绒毛浸润输卵管的深度有一定相关性^[9]。开窗取胚术是从切口处挤出或取出妊娠产物,胚胎挤出术是将胚胎从伞端挤出,为避免因创面反复出血增加输卵管损伤,着床种植部分未彻底清除或搔刮;但主要因为在血 β -HCG 呈现较低水平的早早期异位妊娠时,滋养细胞侵入输卵管壁深度较浅,绒毛组织小,难以完全清除干净,而血 β -HCG 呈现较高水平时的异位妊娠,此时滋养细胞已侵入输卵管壁深肌层,镜下亦无法完全取出,所以无论何种术式都难以完全消除滋养细胞,故在保留输卵管功能的保守性手术中,预防术后持续性异位妊娠发生至关重要。

甲氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂,它通过与细胞内二氢叶酸还原酶的结合,阻断二氢叶酸转化为具有生物活性的四氢叶酸,导致嘌呤和嘧啶的合成被抑制,从而干扰 DNA、RNA 及蛋白质合成和胚胎滋养细胞分裂,以致胚胎死亡。米非司酮是一种新型孕酮拮抗剂,具有甾体结构,在分子水平与内源性孕酮竞争结合受体,产生较强的抗孕酮作用,使妊娠绒毛组织及蜕膜变性,内源性前列腺素释放促使黄体生成激素(LH)下降,基体萎缩,从而使依赖基体发育的胚囊坏死^[10]。二者联合用于异位妊娠杀胚疗效优于二者单一用于杀胚疗效^[11]。在综合了药物杀胚及手术治疗各自优点,故提出药物杀胚后再行腹腔镜保守手术治疗方案。

在本次观察的病例中,在作好急诊手术准备前提下,密切监测患者自觉症状、生命体征,无活跃性内出血下放宽了药物杀胚指征。在药物杀胚治疗中出现可忍受腹痛、包块增大,盆腔积液增多的患者,术中探查为输卵管妊娠流产型,盆腔大部分有少量积血,多在 100 mL 以内,最多约 250 mL。考虑是 MTX+息隐使管壁滋养细胞坏死后造成妊娠组织与管壁间剥离出血所致。术后复查血常规,Hb 下降小于 10 g/L,有 3 例小于 15 g/L。所有病理检查证实为异位妊娠。

在血 β -HCG 监测中,药物治疗后,血 β -HCG 下降大于 20%,术中发现胚胎组织变性明显,取出容易,术中不出血或出血量少,术后 2 d 血 β -HCG 下降明显大于 85%;若药物治疗后,患者血 β -HCG 下降小于 15%,甚至有升高,见于患者停经时间相对较长,>50 d,阴道无出血或量少呈点滴状,术前血 β -HCG > 9 000 mIU/mL;B 超提示可见孕囊甚至原始心血管搏动;在术中均可见绒毛或变形的孕囊,出血相对增多,但术后 2 d 血 β -HCG 下降大于 80%;2 周内仍能恢复正常。当血 β -HCG 呈现较高水平时,滋养细胞已侵入输卵管腔之外,肌层和浆膜层之间,手术后不能完全避免持续性异位妊娠,监测术后血 β -HCG 水平缓慢下降或上升即可诊断^[12];而本观察组中,术后 2 d 血 β -HCG 水平下降大于 55%^[13],未出现 1 例持续性异位妊娠,考虑药物对侵入输卵管壁的滋养细胞已经杀灭。本方法杜绝了持续性异位妊娠,有效保留了输卵管,减少了医疗纠纷。

在本观察中,怀孕有 21 例,宫内孕 17 例,异位妊娠有 4 例,未孕 10 例;与报道腹腔镜保守手术后宫内妊娠 53.0%,再次异位妊娠 14.8%相比较^[14],予药物+保守手术治疗输卵管异位妊娠,宫内妊娠 66.7%,再次异位妊娠 11.9%,差异有统计学意义,但有待于进一步观察随访。(1)本观察病例案基数小;(2)考虑生育是多种因素共同结果,患者既往的生育能力低下或不孕史或慢性盆腔炎病史,以及术中见对侧输卵管的健康与否,都是决定远期生育状态的重要因素。本观察发现,若术中盆腔无粘连,对侧输卵管无异常,术后妊娠率及宫内孕概率较高;反之,不孕及异位妊娠概率增加。(下转第 3021 页)

2005,30(8):983-991.

- [2] Nielsen LL. Clinical findings, pain descriptions and physical complaints reported by women with post-natal pregnancy-related pelvic girdle pain[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(9): 1187-1191.
- [3] Vermani E, Mittal R, Weeks A. Pelvic girdle pain and low back pain in pregnancy: a review[J]. *Pain Pract*, 2010, 10(1): 60-71.
- [4] Vøllestad NK, Stuge B. Prognostic factors for recovery from postpartum pelvic girdle pain[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(5): 718-726.
- [5] Howell CJ, Dean T, Lucking L, et al. Randomised study of long term outcome after epidural versus non-epidural analgesia during labour[J]. *BMJ*, 2002, 325(7360): 357.
- [6] Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(5 Suppl): S69-77.
- [7] Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back questionnaire[J]. *Physiotherapy*, 1980, 66(8): 271-273.
- [8] Mohseni-Bandpei MA, Fakhri M, Ahmad-Shirvani M, et al. Low back pain in 1 100 Iranian pregnant women: prevalence and risk factors[J]. *Spine J*, 2009, 9(10): 795-801.

- [9] Dumas GA, Leger A, Plamondon A, et al. Fatigability of back extensor muscles and low back pain during pregnancy[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2010, 25(1): 1-5.
- [10] Mens JMA, Damen L, Snijders CJ, et al. The mechanical effect of a pelvic belt in patients with pregnancy-related pelvic pain[J]. *Clin Biomech*, 2006, 21(2): 122-127.
- [11] Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, et al. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002, 79(2): 101-104.
- [12] Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, et al. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(1): 4-9.
- [13] Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gulmezoglu AM, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 490-499.
- [14] 陈敦金. 重视助产技术的应用 合理降低剖宫产率[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26(11): 812-813.
- [15] 周晓军. 重庆市剖宫产的现状及其影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(1): 73-75.

(收稿日期: 2011-04-20 修回日期: 2011-06-04)

(上接第 3018 页)

二次异位妊娠后再次异位妊娠及不孕概率增加, 三次异位妊娠后, 在本观察组中, 目前无 1 例妊娠。在术后已剖宫产患者, 术中探查输卵管, 外观未见明显异常。同时, 在行不孕症或再次异位妊娠手术中, 可见部分既往有输卵管开窗取胚病史的患者, 其输卵管出现凹陷甚至缺损, 以峡部明显。故单纯追求保留输卵管是片面的, 更重要是保留输卵管的完整性及正常功能。在本观察中, 予 MTX+ 息隐药物治疗联合腹腔镜保守手术治疗, 综合了二者优势, 较药物保守治疗, 明显缩短治疗、观察时间, 较直接手术, 减少术中失血, 避免了对输卵管医源性损伤; 杜绝了持续性异位妊娠。对于术后妊娠情况, 需严格排除影响不孕的多因素, 才能得出正确结论。

参考文献:

- [1] Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(10): 2585-2587.
- [2] Gamzu R, Almog B, Levin Y, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations[J]. *Fertil Steril*, 2003, 77(4): 761-765.
- [3] 刘晓华. 异位妊娠诊疗进展[J]. *重庆医学*, 2007, 36(24): 2578-2580.
- [4] 丰有吉, 李荷莲. 妇产科学(七年制规划教材)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 66.
- [5] 刘珠凤, 郎景和, 黄丽荣, 等. 氨甲喋呤单次肌内注射治疗异位妊娠[J]. *中华妇产科杂志*, 1996, 31(8): 490-492.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1447.

- [7] 傅向红, 俎德学, 纪毅梅, 等. 腹腔镜下保守性手术治疗输卵管妊娠 87 例临床分析[J]. *临床医学*, 2005, 25(11): 46-47.
- [8] BenAfié A, Gotdchmit R, Dgani R, et al. Trophoblastic peritoneal implants after lapa. roscopic treatment of ectopic pregnancy[J]. *Ear J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 96(1): 113-115.
- [9] Natale A, Candiani M, Merto D, et al. Human chronic gonadotropin level as a predictor of trophoblastic infiltration into the tubal wall in ectopic pregnancy: a blinded study[J]. *Fertility Sterility*, 2003, 79(4): 981-986.
- [10] 岳晓燕, 周应芳. 输卵管妊娠治疗现状与趋势[J]. *实用妇产科杂志*, 2002, 18(3): 149-151.
- [11] 温伯端, 刘晓. 药物治疗异位妊娠 101 例疗效分析[J]. *重庆医学*, 2006, 35(11): 1022.
- [12] Graczykowski JW, Seifer DB. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1999, 42(1): 9-22.
- [13] Poppe WA, Vandenbussche N. Postoperative day 3 serum human chorionic gonadotropin decline as a predictor of persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 99(2): 249-252.
- [14] Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy[J]. *Fertile Steril*, 1997, 67(3): 421-433.

(收稿日期: 2011-04-02 修回日期: 2011-05-16)