

子宫动脉甲氨蝶呤灌注栓塞治疗子宫腺肌病临床研究

刘海莉¹⁾, 李牧¹⁾, 曹頔¹⁾, 彭玉萍²⁾

(1) 西安交通大学医学院第二附属医院妇产科; 2) 放射科, 陕西 西安 710004)

[摘要] **目的** 探讨血管数字减影术 (digital subtraction angiography, DSA) 下经导管甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 局部灌注子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌病的临床疗效. **方法** 对 18 例根据临床症状、彩色超声检查诊断为子宫腺肌病的患者, 用 Seldinger 方法完成子宫动脉超选择性插管, 造影证实后用 MTX 50 mg 灌注, 并加用聚乙烯醇 (PVA) 微球颗粒 (直径 350~560 μm) 栓塞治疗. 术后观察 MTX 灌注子宫动脉栓塞前后患者月经量、痛经程度、子宫体积及性激素水平等变化. **结果** MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞术, 无化疗药物不良反应, 经治疗的 18 例患者月经量减少, 痛经程度减轻, 子宫体积明显缩小, 统计学处理有显著差异 ($P < 0.05$), 而卵巢性激素水平手术前后无明显差异 ($P > 0.05$). **结论** 微创介入技术和药物相结合治疗子宫腺肌病疗效确切, 为临床提供了一种新的治疗方法.

[关键词] 子宫腺肌病; 甲氨蝶呤; 局部灌注; 介入治疗

[中图分类号] R711.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2013) 01-0083-03

Uterine Arterial Methotrexate Infusion and Embolization in the Treatment of Uterine Adenomyosis

LIU Hai-li, LI Mu, CAO Di, PENG Yu-ping

(1) Dept. of Gynecology and Obstetrics; 2) Dept. of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effects of transcatheter local infusion of methotrexate (MTX) combined with uterine arterial embolization under guidance of digital subtraction angiography on uterine adenomyosis. **Methods** Total 18 patients with uterine adenomyosis according to clinical symptoms and color Doppler were enrolled in the trial. Super-selective uterine arterial catheterization was performed with Seldinger methods. The patients were then treated with uterine arterial local infusion 50 mg MTX and embolization with PVA microsphere (diameter 350-560 μm), individually. Finally, we observed in menstruation volumes, the degree of dysmenorrheal, uterine sizes, and sex hormone levels changes. **Results** The uterine arterial local infusion combined with embolization showed no chemotherapeutic side effects. In all cases, there were decrease of menstruation amount, alleviated dysmenorrheal, reduction of uterine size ($P < 0.05$), while no difference was found in levels of sex hormones ($P > 0.05$). **Conclusion** Micro-invasive interventional technique combined with drug therapy has stable efficacy, and provide a new method for clinical treatment of uterine adenomyosis.

[Key words] Adenomyosis; Methotrexate; Local infusion; Interventional therapy

子宫腺肌病是指子宫内膜基底层内膜异位到子宫体肌层, 但未超出子宫体范围, 并随月经周期的变化而出血, 从而导致子宫腺肌病患者痛经、月经过多和子宫体积增大的病理学基础, 消除异位内膜是治疗该病的关键. 笔者从 2010 年 2

月开始用血管数字减影术 (digital subtraction angiography, DSA) 引导下, 经导管 MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞 (uterine arterial embolization, UAE) 的方法治疗子宫腺肌病, 取得了一定的临床效果, 现报道如下.

[基金项目] 陕西省科技攻关基金资助项目 (2003K10-G66)

[作者简介] 刘海莉 (1961~), 女, 陕西泾阳县人, 医学硕士, 副教授, 主要从事妇产科临床工作.

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 2 月至 2012 年 2 月到西安交通大学医学院第二附属医院妇产科就诊, 根据临床症状、彩色超声检查诊断为子宫腺肌病患者共 18 例, 年龄 29~45 岁, 痛经史 2 a 以上, 进行性加重, 药物治疗无效, 均已婚。术前详细询问病史, 如月经量多少, 痛经程度分级, 血常规、肝肾功能正常, 碘过敏试验阴性, 排除血液系统疾病和恶性肿瘤, 患者知情同意。

1.2 方法

月经干净 7 d 内经右侧股动脉穿刺成功后, 以 Sledinger 技术将 5F 子宫动脉导管在 DSA 造影下超选择一侧子宫动脉, 行子宫动脉造影, 观察子宫动脉走行, 子宫的血供及染色, 病灶分布情况, 证实导管已进入子宫动脉后, 将 50 mg MTX 经导管注入左右两侧供血动脉, 随后用 PVA 微球颗粒 (直径 350~560 μm), 经导管在 X 线透视监测下栓塞子宫动脉, 栓塞结束后行 DSA 造影, 证实栓塞完全。术后右下肢制动 6 h, 平卧 24 h 后下床活动, 术后常规给予广谱抗生素、止痛剂等处理。

1.3 随访指标

分别于术前及术后 1 个月、6 个月观察以下指标。月经: 包括经期、周期、经量 (依患者治疗前月经周期使用卫生巾片数为基数作为评价标准, 并参照 Hb 的变化); 子宫的变化在月经干净 3~7 d 应用彩色多普勒超声测量子宫体积, 子宫肌层及病灶内血流情况; 痛经程度采用国际通用的慢性疼痛分级问卷法打分 (0~100 分); 卵巢功能监测术后 1 个月、6 个月早卵泡期性激素水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 软件系统进行统计分析, 采用 F 检验或 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫动脉灌注 MTX 栓塞治疗前后月经变化

治疗前后月经周期、经期差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 月经量明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。术前有贫血的患者, 术后 Hb 逐步升高, 由治疗前的 (81.2 ± 1.3) g/L, 治疗后 6 个月升高至 (112.5 ± 2.4) g/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 痛经程度的变化

对 18 例子宫腺肌病患者治疗前痛经程度进行评分, 与治疗前 1 个月、6 个月随访评分进行相应的统计学比较, 术后疼痛评分明显降低 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 子宫体积变化

子宫动脉灌注 MTX 栓塞治疗后 1 个月、6 个月行彩色多普勒超声检查, 测量子宫体积与术前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 内分泌激素测定

治疗前后卵巢功能检测结果见表 2, 抽取静脉血时间定为 B 超监测早卵泡期。治疗后 1、6 个月卵巢功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

3 讨论

子宫腺肌病是子宫内膜异位症的一种特殊形式, 是指子宫内膜异位到子宫肌壁肌层内, 但未超出子宫体范围, 其主要表现为痛经和月经过多。临床上一直没有较理想的保守治疗方法, 虽然药物治疗^[1]有一定的疗效, 但部分患者因治疗无效不得不切除子宫, 不但丧失生育能力、导致内分泌失调, 而且在心理上造成不良影响, 降低了生活质量。而子宫动脉栓塞术是治疗子宫腺肌症的微创方法, 即可保留了子宫的生育功能, 又不影响卵巢的内分泌, 在国内外被广泛采用^[2-3]。西安交通大学医学院第二附属医院妇产科运用该方法在 X 线引导下, 采用 Sledinger 技术超选择性插管至子宫动脉, 用 MTX 局部灌注结合子宫动脉栓塞治疗, 插管成功率 100%, 无手术并发症发生, 值得临床推广。

表 1 UAE 治疗前后症状体征改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The improvement of symptoms and signs before and after UAE treatment ($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前	治疗后 (月)	
		1	6
痛经评分 (分)	92.8 \pm 4.8	45.8 \pm 6.4*	32.2 \pm 3.4*
月经量 (%)	100 \pm 0	50.6 \pm 4.0*	45.3 \pm 5.2*
子宫体积 (cm^3)	222 \pm 98	180 \pm 72*	151 \pm 68*

与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 2 UAE 治疗前后对卵巢功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)
 Tab. 2 Effect of UAE on ovarian function ($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前	治疗后 (月)	
		1	6
FS (mIU/mL)	8.62 ± 3.06	9.32 ± 2.40	6.92 ± 3.04
LH (mIU/mL)	7.40 ± 2.50	6.90 ± 2.96	7.25 ± 2.16
E2 (pg/mL)	55.06 ± 4.28	50.72 ± 5.28	54.28 ± 4.36
P (ng/mL)	0.38 ± 0.22	0.38 ± 0.14	0.34 ± 0.16
T (ng/mL)	31.45 ± 3.38	34.12 ± 2.26	38.10 ± 7.72
PHL (ng/mL)	22.12 ± 4.14	23.46 ± 2.14	21.52 ± 2.10

子宫腺肌症的病因之一是由于分娩、人流等创伤等导致肌壁间出现微小通道, 基底层内膜通过此微小通道局灶性和弥漫性进入子宫肌层, 使子宫成均匀性或局灶性增大, 异位的内膜通过子宫动脉供血, 这为 UAE 治疗提供了解剖学基础^[4]。而 MTX 是一种抗代谢类化疗药物, 其化学结构与叶酸相似, 主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸, 从而阻止脱氧腺苷酸和嘌呤核苷的合成, 影响 DNA 的合成, 并干扰 RNA 和蛋白质合成。基础研究显示^[5], MTX 选择性作用于快速增值的细胞, 用于治疗 SD 大鼠子宫内膜异位症时, 可见病灶内腺体变小, 腺腔小而圆, 腺体分布稀疏或消失, 治疗效果明显。采用两者相结合的方法, 一方面 MTX 局部灌注可以直接到达子宫异位病灶内, 并在局部高浓度聚集, 能有效的抑制异位内膜的增生, 促使子宫缩小, 痛经缓解。另一方面子宫动脉栓塞直接阻断了子宫及病灶血供, 可是异位的内膜呈缺血、缺氧性改变, 直至坏死吸收。病灶释放使子宫收缩引起痛经的前列腺素类物质释放减少, 使痛经症状缓解或消失。同时增生的肌细胞和结缔组织也发生坏死、溶解、吸收, 使肌层病灶缩小乃至消失。局部雌激素水平和雄激素受体下降, 使子宫变软, 体积明显缩小, 有效减少了月经量^[6]。

子宫腺肌症疗效评价主要从临床症状改善、子宫体积及病灶形态的变化来进行。近年来, 国内外文献报道^[7,8] UAE 治疗子宫腺肌症取得满意效果。据此西安交通大学医学院第二附属医院从 2010 年 2 月开始采用 MTX 局部灌注栓塞子宫动脉的方法治疗子宫腺肌病共 18 例, 观察患者痛经程度明显缓解、月经量显著减少、子宫体积明显缩小 ($P < 0.05$), 彩色超声示子宫腺肌病病灶内星点状彩色血流信号减少或消失。术前和术后 1 个月、6 个月内分泌数据检测, 6 种激素水平无统计学差异 ($P > 0.05$)。笔者在临床观察中发现, 安全药物

剂量下无化疗不良反应, 18 例患者仅有不同程度下腹疼痛、发热等。疼痛主要为栓塞术后组织缺血水肿造成, 经一般镇痛处理可缓解; 发热为组织坏死吸收引起, 多在术后 3~5 d 出现, 对症处理即可。该方法不但解决了药物治疗所致严重不良作用的问题, 不需要开刀, 满足了患者保留子宫的心理需求, 提高了患者的生活质量^[9], 而且并发症少, 术后恢复快, 易被患者接受, 取得了较好的近期疗效, 是一种有价值可替代子宫切除治疗子宫腺肌病的微创方法。

[参考文献]

- [1] LINDHEIM S R. Chronic pelvic pain: presumptive diagnosis and therapy using GnRH agonists [J]. *Int J Fertil Womens med*, 1999, 44(3): 131 - 138.
- [2] RABINOCICI J. New interventional techniques for adenomyosis [J]. *Bset Practice 8 Research Clinical obstetrics and Gynaecology*, 2006, 20(6): 617 - 636.
- [3] 朱春, 杨军, 陈向宇, 等. 子宫腺肌病介入治疗初探[J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15(3): 183 - 185.
- [4] OWOLABI T O, TTRICKLER R C. Adenomyosis: a neglected diagnosis [J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 50(8): 424 - 427.
- [5] 洪颖, 胡娅莉, 吕翔, 等. 氨甲喋呤与米非司酮局部应用治疗鼠子宫内膜异位症研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2000, 16(12): 751 - 751.
- [6] AHN C, LEE W H, SUNWOO T W, et al. Uterine arterial embolization for the treatment of symptomatic adenomyosis of the uterus [J]. *J Vasc InterV Radio*, 2000, 11(2): 192 - 195.
- [7] 陈晓明, 杜鹃, 左约维, 等. 经导管子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌病的初步效果观察 [J]. *临床放射性杂志*, 2003, 22(4): 320 - 323.
- [8] KITAMURAY, ALLISON S J, JHARC, et al. MRI of adenomyosis: changes with uteriine artery embolization [J]. *A-JR Am J Roentgenol*, 2006, 186(7): 855 - 864.
- [9] 谢静燕, 王苏征, 陈京芳, 等. 子宫动脉甲氨蝶呤灌注和栓塞治疗子宫腺肌病 [J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17(7): 489 - 492.

(2012-10-10 收稿)