

Ultrasound interventional with high-intensity focused ultrasound in treatment of scar pregnancy

ZHAO Hong¹, TIAN Fen^{2*}, HOU Xiaoying¹

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Gynecology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of interventional ultrasound with methotrexate (MTX) combined with high-intensity focused ultrasound (HIFU) on scar pregnancy. **Methods** A total of 130 patients with scar pregnancy were randomly divided into the HIFU group and combination group, 65 cases in each group. HIFU group was treated with HIFU, and combination group was treated with ultrasound interventional MTX combined with HIFU. The size of the mass, visual analogue scale (VAS) score, laboratory findings, ultrasound parameters and pregnancy outcomes were compared between the groups before and after treatment. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the area under the curves (AUC) were calculated to evaluate post-treatment β -Human chorionic gonadotropin (β -HCG), diameter of gestational tissue and thickness of the muscle wall at the uterine scar site to predict pregnancy outcome. **Results** Before treatment, there were no significant differences in all indexes between the 2 groups (all $P > 0.05$). After treatment, the size of the mass, serum β -HCG, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-8 (IL-8), interleukin-17 (IL-17), oxidized low density lipoprotein (OX-LDL), blood flow index (FI), pulsatility index (PI), and vascularization index (VI) in combination group were lower in HIFU group (all $P < 0.05$), while serum glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) were higher in HIFU group (all $P < 0.05$). The recovery time of β -HCG and menstruation in combination group were significantly shorter than those in HIFU group (all $P < 0.05$). VAS score of the combined group was lower than that of HIFU group ($P < 0.05$). The rate of spontaneous delivery in combination group was higher than that in HIFU group ($P < 0.05$), and the rate of premature termination of pregnancy was lower than that in HIFU group ($P < 0.05$). After MTX treatment, the AUC of serum β -HCG, diameter of pregnancy tissue and thickness of muscle wall in predicting scar pregnancy outcome was 0.72, 0.65 and 0.75, respectively. **Conclusion** Ultrasound intervention of MTX combined with HIFU treatment can significantly improve scar pregnancy patients β -HCG, pain levels, reduced inflammatory and oxidative stress responses, improved blood supply to the lesion, patient recovery and pregnancy outcome were more desirable.

[Keywords] pregnancy; methotrexate; high-intensity focused ultrasound ablation

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.019

超声介入联合高强度聚焦超声治疗瘢痕妊娠

赵红¹, 田芬^{2*}, 侯晓英¹

(1. 邯郸市中心医院超声科, 2. 妇一科, 河北邯郸 056001)

[摘要] **目的** 观察超声介入联合高强度聚焦超声(HIFU)治疗瘢痕妊娠的效果。**方法** 纳入130例瘢痕妊娠患者, 随机分为HIFU组、联合组, 每组65例, HIFU组予HIFU治疗, 联合组予超声介入MTX联合HIFU治疗。对比治疗前后组间包块大小、视觉模拟评分法(VAS)评分、实验室检查结果、超声参数及妊娠结局等差异。绘制受试者工作特征

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20200450)。

[第一作者] 赵红(1980—), 女, 河北邯郸人, 本科, 主治医师。研究方向: 妇产科介入超声及腹部超声。E-mail: zhong030700@126.com

[通信作者] 田芬, 邯郸市中心医院妇一科, 056001。E-mail: tianye_0406@163.com

[收稿日期] 2020-08-30 **[修回日期]** 2021-05-26

(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)评价治疗后 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、妊娠组织直径及瘢痕部位肌壁厚度预测妊娠结局的效能。**结果** 治疗前,2组间各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,联合组包块大小、血清 β -HCG、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)、氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)及血流指数(FI)、搏动指数(PI)、血管化指数(VI)均低于HIFU组($P < 0.05$),血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酶(CAT)均高于HIFU组($P < 0.05$);联合组 β -HCG恢复正常时间、月经恢复时间均明显短于HIFU组($P < 0.05$);联合组VAS评分低于HIFU组($P < 0.05$);联合组自然分娩率高于HIFU组($P < 0.05$),提前终止妊娠率低于HIFU组($P < 0.05$)。2组内各指标治疗后与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MTX治疗后血清 β -HCG水平、妊娠组织直径、瘢痕部位肌壁厚度预测瘢痕妊娠结局的AUC分别为0.72、0.65及0.75。**结论** 超声介入MTX联合HIFU治疗可明显改善瘢痕妊娠患者 β -HCG、疼痛程度、减轻炎症反应及氧化应激反应、改善病灶血供,使患者恢复情况、妊娠结局更加理想。

[关键词] 妊娠; 氨甲蝶呤; 高强度聚焦超声消融

[中图分类号] R714; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)07-1044-05

瘢痕妊娠是临床较常见的剖宫产术后远期并发症^[1],可致胎盘植入、阴道大量出血甚至子宫破裂^[2],近年在我国发病率居高不下^[3]。本研究观察超声介入联合高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗瘢痕妊娠的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2019年1月—2020年1月邯郸市中心医院130例瘢痕妊娠患者,年龄25~36岁,平均(30.5±4.4)岁;符合《剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识》^[4]瘢痕妊娠诊断标准。排除标准:①病历资料不全;②对所用药物过敏或不耐受;③心、肝或肾等脏器功能障碍;④罹患妇科恶性肿瘤。采用随机数字表法分为HIFU组、联合组,每组65例。HIFU组年龄25~34岁,平均(29.5±3.6)岁;剖宫产1~3次,平均(1.8±0.6)次。联合组年龄26~36岁,平均(30.7±4.3)岁,剖宫产1~3次,平均(1.9±0.7)次。本研究经院伦理委员会批准[伦理编号:(2019)伦审第(58)号]。治疗前患者或家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用JC200型HIFU治疗仪,WB3200B探头,频率0.85 Hz,定点1~2 s,间隔2~5 s,功率300~400 W。患者俯卧,麻醉后于膀胱内注入生理盐水,由1名具有5年以上工作经验的超声科

医师以声窗适配球推挤肠道,以显露病变位置并确定治疗范围;向5 ml生理盐水中加入六氟化硫(SF₆)微泡造影剂,混匀后经肘静脉注射2.4 ml,之后注入5 ml生理盐水,实时监测妊娠囊、植入位置血供变化,并根据患者反应适当调整功率、辐照时间及间隔时间。之后对联合组患者于

超声引导下穿刺抽出妊娠囊内液体,并注射50 mg/m²氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)。必要时给予抗生素预防感染。见图1。

1.3 疗效评价 治疗前及治疗后1周,采用Vedeng Mindray DC-N3S彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率7 MHz,扫查患者包块计算包块体积;测量瘢痕妊娠部位血流参数,包括血流指数(flow index, FI)、搏动指数(pulsatility index, PI)及血管化指数(vascularization index, VI)和治疗后妊娠组织直径、瘢痕部位肌壁厚度。

1.4 实验室检查 于治疗前及治疗后1周检测空腹静脉血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)及过氧化氢酶(catalase, CAT)。

1.5 疼痛评分 于治疗前及治疗后1周以视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)^[5]评价患者疼痛状况,评分越高代表疼痛程度越严重。

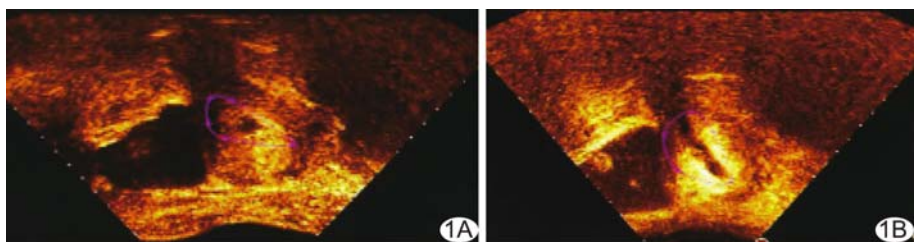


图1 患者女,28岁,瘢痕妊娠(联合组) A. 治疗前可见妊娠囊周围血供丰富; B. 治疗后可见妊娠囊周围血供欠佳

1.6 跟踪随访 记录 2 组患者妊娠结局、β-HCG 恢复正常时间及月经恢复正常时间。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用 LSD-t 检验;以频数和百分率表示计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线,计算曲线下面积 (area under the curve, AUC),评价治疗后 β-HCG、妊娠组织直径及瘢痕部位肌壁厚度预测妊娠结局的效能, AUC > 0.7 为效能较高, AUC ≤ 0.7 为效能一般。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者年龄和剖宫产次数差异均无统计学意义 ($t=1.725, P=0.087; t=0.875, P=0.383$)。

2.1 实验室检查 治疗前 2 组各指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗后联合组 β-HCG、hs-CRP、IL-8、IL-17 及 OX-LDL 均明显低于 HIFU 组 (P 均 < 0.05),GSH-Px 及 CAT 明显高于 HIFU 组 (P 均 < 0.05);组内各指标治疗后与治疗前差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 超声检查 治疗前 2 组包块径线、FI、PI 及 VI

差异均无统计学差异 (P 均 > 0.05);治疗后联合组各指标均明显低于 HIFU 组 (P 均 < 0.05);组内各指标治疗后与治疗前差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 疼痛评分 治疗前 HIFU 组 VAS 为 (7.43 ± 1.22) 分,联合组为 (7.38 ± 1.19) 分,差异无统计学意义 ($t=0.237, P=0.813$);治疗后 HIFU 组为 (5.21 ± 0.85) 分,高于联合组的 (3.58 ± 0.66) 分 ($t=12.210, P<0.001$);组内治疗后疼痛评分均较治疗前明显降低 (P 均 < 0.05)。

2.4 随访 治疗后联合组 β-HCG 恢复正常时间及月经恢复时间均短于联合组 (P 均 < 0.05),见表 3。

HIFU 组自然分娩率为 49.23% (32/65),联合组为 67.69% (44/65),差异有统计学意义 ($\chi^2=4.561, P=0.033$);HIFU 组自然流产率为 10.77% (7/65),联合组为 9.23% (6/65),差异无统计学意义 ($\chi^2=0.085, P=0.770$);HIFU 组提前终止妊娠率为 40.00% (26/65),联合组为 23.08% (15/65),差异有统计学意义 ($\chi^2=4.311, P=0.038$)。

2.5 预测妊娠结局 联合治疗后,以 β-HCG、妊娠组织直径及瘢痕部位肌壁厚度预测妊娠结局的 AUC 分

表 1 HIFU 组及联合组瘢痕妊娠患者治疗前后实验室检查比较 ($\bar{x} \pm s, n=65$)

组别	β-HCG(IU/L)		hs-CRP(ng/ml)		IL-8(pg/ml)		IL-17(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HIFU 组	2 985.33 ± 367.52	1 958.63 ± 264.18*	22.35 ± 3.11	13.02 ± 2.37*	97.58 ± 15.33	75.26 ± 12.67*	23.69 ± 3.26	12.66 ± 2.61*
联合组	3 016.77 ± 359.33	1 426.33 ± 188.20*	22.42 ± 3.06	9.52 ± 2.16*	97.39 ± 15.19	67.39 ± 9.56*	23.75 ± 3.32	8.95 ± 2.25*
t 值	0.493	13.230	0.129	8.800	0.071	3.998	0.104	8.680
P 值	0.623	<0.001	0.897	<0.001	0.944	<0.001	0.917	<0.001

组别	GSH-Px(U/L)		OX-LDL(μg/L)		CAT(U/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HIFU 组	56.22 ± 5.11	64.98 ± 5.65*	641.29 ± 89.67	559.67 ± 73.54*	43.67 ± 3.97	61.35 ± 5.50*
联合组	56.15 ± 5.08	71.59 ± 6.37*	637.88 ± 90.25	508.52 ± 65.29*	43.72 ± 4.03	73.22 ± 5.96*
t 值	0.078	6.259	0.216	4.193	0.071	11.800
P 值	0.938	<0.001	0.829	<0.001	0.943	<0.001

注: * :与治疗前比较 $P<0.05$

表 2 HIFU 组及联合组瘢痕妊娠患者治疗前后超声检查结果比较 ($\bar{x} \pm s, n=65$)

组别	包块大小(cm ³)		FI		PI		VI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HIFU 组	4.26 ± 0.71	2.51 ± 0.47*	0.18 ± 0.04	0.09 ± 0.02*	1.19 ± 0.20	0.85 ± 0.12*	11.98 ± 1.67	8.69 ± 1.23*
联合组	4.31 ± 0.69	1.96 ± 0.35*	0.17 ± 0.03	0.04 ± 0.01*	1.17 ± 0.19	0.61 ± 0.08*	11.95 ± 1.71	6.15 ± 0.95*
t 值	0.407	7.567	1.612	18.030	0.585	13.420	0.101	13.180
P 值	0.685	<0.001	0.109	<0.001	0.560	<0.001	0.920	<0.001

注: * :与治疗前比较 $P<0.05$

表 3 HIFU 组及联合组瘢痕妊娠患者治疗后随访结果比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=65$)

组别	β -HCG 恢复正常时间(天)	月经恢复时间(月)
HIFU 组	3.81 \pm 0.93	2.49 \pm 0.65
联合组	3.09 \pm 0.75	1.41 \pm 0.52
t 值	4.859	10.460
P 值	<0.001	<0.001

别为 0.72、0.65 及 0.75； β -HCG 截断值为 2 906.37 IU/L 时，其预测自然分娩的敏感度为 91.35%，特异度为 81.32%；妊娠组织直径截断值为 18.67 mm 时，其预测自然分娩的敏感度为 92.10%，特异度为 79.63%；瘢痕部位肌壁厚度截断值为 3.75 mm 时，敏感度为 90.76%，特异度为 75.65%，见图 2。

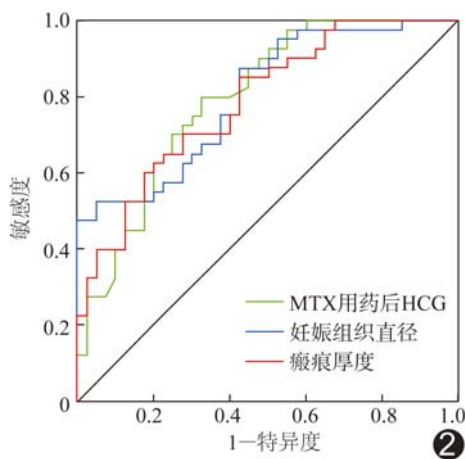


图 2 治疗后各指标预测瘢痕妊娠患者妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

临床治疗瘢痕妊娠较为常用的方法包括手术治疗、药物治疗等^[6-7]。MTX 可抑制二氢叶酸还原酶、减少核酸合成，影响滋养细胞生长和代谢，致使胚胎停止发育。HIFU 是治疗瘢痕妊娠的常用方法，且效果较为理想^[8]。

β -HCG 是由胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白，其变化与胚胎生长发育密切相关^[9]。瘢痕妊娠可使患者出现严重疼痛感。本研究 2 组治疗后 β -HCG、包块径线及 VAS 评分较治疗前均明显下降，且联合组 β -HCG、包块径线、VAS 评分均低于 HIFU 组，提示超声介入联合 HIFU 可改善患者 β -HCG 水平，缩小包块体积，减轻疼痛感，治疗效果显著。

瘢痕妊娠的发生、发展伴随着机体炎症反应。hs-CRP、IL-8 及 IL-17 均为炎症因子，三者水平变化与机

体炎症反应密切相关。本研究中，治疗后 2 组 hs-CRP、IL-8 及 IL-17 水平较治疗前均明显下降，且联合组 hs-CRP、IL-8 及 IL-17 水平均较 HIFU 组低，提示超声介入 MTX 联合 HIFU 可减轻炎症反应，从而发挥治疗效果。但另一方面，关于瘢痕妊娠发生发展与氧化应激反应的相关性鲜有报道。本研究中，2 组 GSH-Px、OX-LDL 及 CAT 水平受到明显调控，且联合组 GSH-Px、OX-LDL 及 CAT 水平变化更加明显，提示超声介入 MTX 联合 HIFU 可抑制瘢痕妊娠患者氧化应激反应，可能与其减轻炎症反应的作用相关。

张伟^[10]研究认为，控制瘢痕妊娠病灶组织血供是治疗瘢痕妊娠的关键。MTX 具有降低病灶组织血流量的药理作用。本研究中，2 组血流参数 FI、PI 及 VI 水平较治疗前均明显下降，联合组 FI、PI 及 VI 明显低于 HIFU 组，提示超声介入 MTX 联合 HIFU 可通过调控 FI、PI 及 VI 水平，抑制瘢痕妊娠患者病灶血供。

本研究中，联合组 β -HCG 恢复正常时间、月经恢复正常时间均明显短于 HIFU 组，自然分娩率较高，提示超声介入 MTX 联合 HIFU 可改善妊娠结局；使用 MTX 后 β -HCG、妊娠组织直径、瘢痕部位肌壁厚度对瘢痕妊娠结局具有一定的预测价值，可为瘢痕妊娠的临床治疗、妊娠结局预测评估提供参考依据。

综上所述，超声介入 MTX 联合 HIFU 治疗瘢痕妊娠，可明显改善患者 β -HCG、疼痛情况，控制包块大小，减轻炎症反应及氧化应激反应，改善病灶血供，使患者恢复情况、妊娠结局更加理想。本研究病例数较少，后续研究需扩大样本量，增大区域范围，进行多中心性、大样本量的研究。

[参考文献]

- [1] TIMOR-TRITSCH I E, MONTEAGUDO A, CALI G, et al. Cesarean scar pregnancy: Diagnosis and pathogenesis[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46(4):797-811.
- [2] XU W, WANG M, LI J, et al. Laparoscopic combined hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy with temporary occlusion of bilateral internal iliac arteries: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(37):e17161.
- [3] YOON R, SASAKI K, MILLER C E. Laparoscopic excision of cesarean scar pregnancy with scar revision[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(4):746-747.
- [4] 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.
- [5] 陈静平, 陆媛媛, 韦任姬, 等. 子宫动脉栓塞术联合宫腔镜手术治疗

- 疗外生型瘢痕妊娠的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2019, 36(12): 2317-2319, 2322.
- [6] WU Y, ZHOU L, CHEN L, et al. Efficacy of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of cesarean scar pregnancy type [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(44):e17741.
- [7] LYON P C, RAI V, PRICE N, et al. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for symptomatic uterine fibroids: Preliminary clinical experience [J]. *Ultraschall Med*, 2020, 41(5):550-556.
- [8] 朱剑芳, 周伟芳, 秦军丽, 等. 彩色多普勒超声对高强度聚焦超声治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效观察 [J]. *中国医学影像技术*, 2013, 29(3):463-466.
- [9] 王晓娟. 介入联合宫腔镜对剖宫产瘢痕处妊娠的临床治疗效果及对出血量、血 β -hCG 转阴时间的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(24):6012-6014.
- [10] 张伟. 剖宫产后子宫瘢痕妊娠异常供血的数字减影血管造影表现及相关研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(7): 1117-1120, 1128.

2020 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2019 中国科技论文统计结果发布会”于 2020 年 12 月在北京举行。《中国医学影像技术》杂志在《2020 版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:399 篇;
- 2 基金论文比:0.49;
- 3 核心总被引频次:3031;
- 4 核心影响因子:1.189;
- 5 学科扩散指标:17.21;
- 6 学科影响指标:1.00;
- 7 综合评价总分:72.9。