DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.18.037
第25卷第18期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 18
1674 2003年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2003

综述

文章编号:1000-5404(2003)18-1674-03

输卵管妊娠治疗研究进展

Advances in the researches of tubal pregnancy

范雪梅 综述,李 力 审校 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

异位妊娠是妇产科常见的急腹症,可导致继发不孕甚至危及生命。近年来,各国异位妊娠的发病率逐年上升,文献报道不一,20年来异位妊娠在美国增加了6倍,在英国增加了4倍,目前占所有妊娠的2%。随着辅助检查技术的提高及其在妇产妇的应用,80%异位妊娠可以在破裂前得到诊断。异位妊娠的治疗包括期待治疗、药物治疗和手术治疗。早期诊断为保守治疗创造了条件,目前的处理多趋向于保守治疗。有学者[1]认为在不久的将来,保守治疗将成为异位妊娠的首选治疗方法,手术治疗将仅作为保守治疗失败时的一种补缀措施。异位妊娠中以输卵管妊娠最多见,占95%以上,故本综述主要讨论输卵管妊娠治疗的现状。

1 期待治疗

期待治疗是指对异位妊娠患者不予特殊处理,仅严密随访观察,以等待其自然痊愈。期待条件:①患者无腹痛,经检查证实为未破裂妊娠,且有条件随访;②血β-HCG<1 000 IU/L,且呈下降趋势;③B超提示输卵管妊娠包块直径<3 cm,无胎心活动。可住院观察或门诊随访。如观察期间血β-HCG下降不明显或升高者、出现内出血症状需及时行药物治疗或手术治疗。有报道[2]对26例β-HCG≤300 IU/L未破裂异位妊娠者采用期待治疗,成功率为96.15%。

2 药物治疗

药物作为输卵管妊娠治疗的一种方法于1982年首次报道,以后陆续有多篇报道,治疗异位妊娠的药物很多,有氨甲喋呤(MTX)、前列腺素F2α(PGF2α)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、放射菌素D、顺铂、氯化钾、高渗葡萄糖、天花粉、米非司酮等。但还是以MTX治疗最为常用、最为有效。药物治疗的条件:①生命体征平稳、无明显活跃性腹腔内出血;②输卵管妊娠包块≤3.5~5 cm;③血β-HCG水平呈上升趋势;④肝肾功能、红细胞、白细胞、血小板正常;⑤迫切要求生育者。药物治疗分为全身用药和局部用药两种。

2.1 全身用药

可用肌注或静注,现多为肌注,有分次给药和单次给药两种方案。

2.1.1 分次给药 MTX 0.4 mg·kg^{-1}·d^{-1}肌肉注射,5 d为一疗程,7 d后如β-HCG水平下降小于15%,则应行第二疗程化疗。文献[3]报道对152例输卵管妊娠无腹腔内出血患者进行治疗,总有效率为83%,通过分析认为异位妊娠肿块大小不是影响疗效的原因,MTX的保守治疗应选择无胎心而β-HCG<5 000 IU/L,或有胎心而β-HCG<2 000 IU/L的患者。

2.1.2 单次给药 MTX 50 mg/m^{2}肌注,如β-HCG值下降不明显或有所上升可重复给药1次。有学者[4]对393例患者进行单次MTX治疗,成功率87%,其中8%重复给药。据国内报道[5],失败率为11.1%~19.0%,康佳等[6]认为当血β-HCG大于10 000 IU/L时,保守治疗应慎重,用药3 d时,应根据血β-HCG下降的速率和包块面积的改变进行评估,预见失败的可能性,从而采取针对性措施。

2.2 局部用药

2.2.1 直接注射给药 用腹腔镜或阴道B型超声引导下,直接将MTX 10~50 mg注射于妊娠囊内。妊娠囊内注射MTX后,有可能发生输卵管破裂,故注射后注意卧床休息、密切观察腹痛、生命体征,软化大便,防止活动过多或大便干结致腹压增高导致破裂出血。由于局部药物浓度高,分布至全身的药量减少,毒副反应少。除了注射MTX外,还可注射前列腺素F2α(PGF2α)5~10 mg,20%氯化钾(0.5 ml),50%葡萄糖(5~20 ml),但报道样本较少。腹腔镜下MTX病灶注射,邱仙华等[7]报道成功率高达90%。阴道B型超声引导下注射MTX,张慧芳[8]报道了61例,成功率高达98.37%。

2.2.2 介入治疗 在宫腔镜直视下输卵管插管注药,或在X线影像监视下行子宫动脉造影或输卵管造影,明确妊娠囊,将MTX经导管缓慢注入子宫动脉或输卵管内。国外有报道通过宫腔镜治疗输卵管间质部妊娠取得成功的个案报道。国内报道[9]对16例异位妊娠患者行宫腔镜下插管单次注射MTX,成功率81%。栓塞子宫动脉可阻断异位孕囊的血供,从而进一步加强杀胚胎作用,并防止或减少孕囊着床处出血。有报道[10]采用X线影像监视下选择性子宫动脉插管、灌注MTX或MTX加5-FU及明胶海绵栓塞术,治疗异位妊娠,成功率89.3%。李强[11]报道在X线透视下,将导管经阴道、宫腔插入输卵管达孕囊处,经导管注入含MTX的造影剂,28例患者中24例治愈,治愈率为85.71%。输卵管妊娠介入治疗虽然不断有报道,但成功率并不高于全身用药,操作繁琐、技术要求高,且有增加感染的可能,不宜推广。

2.2.3 联合保守治疗 为了减少MTX的用量,降低其毒副反应,缩短治愈时间,提高治愈率。采用两种药物或两种方式联合保守治疗异位妊娠,近年来多有报道。常用的有米非司酮与MTX、米非司酮与中药、MTX与中药等,国外有用MTX直接

作者简介:范雪梅(1972-),女,四川省叙永县人,主治医师,主要从事妇产科临床方面的研究,现在解放军第37医院妇产科,雅安 625000。电话:(0835)2619516

收稿日期:2002-08-27;修回日期:2002-10-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

局部注射与全身用药联合治疗异位妊娠, 效果优于局部用药。从多家报道可以看出联合治疗比单一用药有优势, 值得推广。

3　手术治疗

包括开腹手术治疗和腹腔镜手术。腹腔镜手术以其手术效果好、病人痛苦少, 术后恢复快, 融诊断与治疗为一体等优点, 在妇科, 临床的应用越来越普及。如有腹腔镜的设备及技术, 腹腔镜是异位妊娠首选的手术方式。一般认为腹腔镜手术仅适合输卵管未破裂或输卵管已经破裂但血流动力学尚稳定的病例。但对有经验的腹腔镜医生而言, 如果有合适的麻醉及先进的心电监护措施以及必要的支持治疗如输血等, 异位妊娠即使有内出血、血流动力学已经有改变, 仍可选择腹腔镜手术。国内已有对失血性休克的输卵管妊娠患者成功实施腹腔镜手术的报道。对快速补液都不能维持血压的重症休克患者, 不应选择腹腔镜手术。对间质部妊娠是否选择腹腔镜手术, 取决于妊娠囊向腹腔内生长还是向宫腔内生长, 若圆韧带位于包块内侧提示妊娠向腹腔内生长, 可选择腹腔镜手术治疗。反之, 则宜选择开腹手术。手术方式由有无生育要求, 输卵管妊娠的部位、大小、结局状况, 术者技术水平及手术措施等综合因素决定。

3.1　根治性手术

即患侧输卵管切除术, 为传统的手术方式, 已沿用百余年。适用于: ①无生育要求的患者; ②妊娠输卵管损坏严重无法修复者; ③间质部妊娠及血流动力学不稳定者; ④在手术同时要求绝育者; ⑤绝育术后的输卵管妊娠; ⑥患者输卵管发生两次妊娠者。

3.2　保守性手术

凡输卵管早期妊娠未破裂口直径≤3 cm, 术后输卵管长≥5 cm 及要求保留生育功能者均可考虑行此手术。但能否施行保守性手术还取决于孕卵植入部位, 输卵管破损程度和以前输卵管存在的病变情况。

3.2.1　输卵管开窗术　　该术式是较常用的保守性手术。输卵管壶腹部、峡部妊娠可采用此术式。未破裂输卵管妊娠, 在输卵管系膜对侧、输卵管妊娠肿块的表面最薄弱处纵行切开输卵管。已破裂的输卵管妊娠, 则从破口处向两端纵行延长切开。轻轻挤压胚胎组织。严禁搔刮输卵管管腔, 用小蚊式钳将腔内胚胎组织夹取干净。

3.2.2　输卵管部挤压术　　适于输卵管伞部妊娠或壶腹部远端腔内妊娠, 夹持输卵管壶腹部顺次向伞部重复挤压次数, 将妊娠物挤压排出。此术式操作简单, 但持续异位妊娠发生率高。

3.2.3　输卵管端一端吻合术　　多适用于峡部及壶腹部近侧端妊娠或破裂型切口不规则者。作孕段输卵管切除, 两侧残端对应用 6-0 或 8-0 尼龙线间断缝合 3～4 针, 然后间断缝合浆膜层 3 针。两端残端管腔大小尽量一致。我科曾做过数例病人, 并已生育子女, 再次剖腹或剖宫产时, 见输卵管局部愈合好。有人认为病变输卵管后, 由于有水肿, 可行残端Ⅱ期吻合, 类似输卵管复通术, 但需二次开腹。

3.2.4　宫角楔形切除术适用于间质部妊娠需保留子宫者, 沿子宫角破口外缘楔形切除, 0 号可吸收线间断或 8 字缝合子宫壁。

3.2.5　Cerfert 手术适用于伞部妊娠、伞端闭锁者。环行切开输卵管远端, 去除妊娠物后, 将输卵管远端象袖口样翻转, 用 4-0～7-0 无损伤缝线将粘膜与输卵管浆膜面间断缝合形成新的输卵管切口。此术因破坏伞部拾卵功能, 日后效果不佳。

4　输卵管妊娠治疗后的再孕情况

一般认为患异位妊娠后的 20%～60%发生不孕。国外有学者认为大约一半以上异位妊娠者经治疗后可在 1 年内自然受孕并维持至足月分娩, 异位妊娠的特征及治疗方式对妊娠虽有一定影响, 但对妊娠较多的还是患者本身的基本情况, 如不孕史、吸烟史、异位妊娠史等。Korell 等[12] 在一次多中心的研究中证实, 当对侧输卵管正常时, 异位妊娠治疗后的再孕率与手术方式、MTX 给药方式无明显关系, 治疗后的妊娠大多通过双侧输卵管完成。当双侧输卵管梗阻或缺如时, 保守性手术后再孕率明显降低(31.8%), 再次异位妊娠率明显增高(16%)。Bouye 等[13] 报道, 异位妊娠患者的生育能力与治疗方法有关, 治疗后 18 个月累计妊娠率, 药物保守治疗和保守性手术治疗分别为 80%和 73%, 高于根治性手术(57%)。尤其是对有不孕因素如对侧输卵管异常者, 药物治疗甚至比保守性手术更有效。国内报道[14], 输卵管妊娠腹腔镜保守性治疗后, 输卵管复通率达 94.1%, 妊娠率达 64.7%。腹腔镜手术虽然较开腹手术粘连少, 但输卵管通畅率和宫内孕率均和开腹手术相似。

5　持续性异位妊娠

异位妊娠行保守性手术治疗时, 未将组织完全去除使得滋养细胞继续生长甚至输卵管破裂, 导致持续性异位妊娠, 发病率大约为 3%～20%, 但到目前为止仍无一个统一的定义。有人认为手术后 12 d 血β-HCG 与术前相比下降< 10%则为持续性异位妊娠。Graczykouwski 等[15] 报道, 输卵管妊娠保守性手术治疗后, 每隔 3 天测 1 次β-HCG, β-HCG 至少应下降 20%, 异常缓慢下降或上升提示有存活滋养细胞。多数研究同意把β-HCG 水平缓慢下降或上升作为有持续存活滋养细胞的指征[16]。保守性手术治疗后是否会发生持续性异位妊娠, 与孕龄、盆腔粘连、术前 HCG、孕酮水平、滋养细胞活性及手术方式有关。为减少持续性异位妊娠关键在于预防: ①术前详细询问病史, 术后监测 HCG 水平, 至少每周 1 次直至正常。②权衡早期异位妊娠行保守性手术的利弊。③权衡行输卵管切除术或输卵管切开术的利弊。④尽可能避免将胚囊自输卵管伞端挤出。⑤行输卵管切开及胚胎剥除术时需考虑到手术的范围。⑥预防性应用 MTX。因此, 在决定异位妊娠手术方式时需综合考虑各方面的因素。

关键词: 异位妊娠; 输卵管妊娠; 氨甲喋呤; 腹腔镜; 持续性异位妊娠

中图法分类号: R714.22+1　　文献标识码: A

参考文献:

[1] 卞度宏. 异位妊娠的非手术治疗进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(4): 201－203.

[2] 李艳芳, 王秋希. 异位妊娠期待疗法 26 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(2): 122

[3] 方　英. 氨甲喋呤治疗输卵管妊娠疗效分析[J]. 河北医学, 2002,

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

8(2), 109—111.
[4] Pisarska M D, Carson S A, Buster J E. Ectopic pregancy[J], Lancet, 1998, 351(9109): 1115—1120.
[5] 刘珠凤, 郎景和, 黄荣丽, 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] 康 佳, 高 颖, 吴继玲, 等. 氨甲喋呤单次肌内注射治疗输卵管妊娠疗效分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 16(4): 218—220.
[7] 邱仙华, 辜荣飞, 方爱华, 等. 异位妊娠药物治疗的四种方法比较[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(5): 293—294.
[8] 张慧芳. 阴道B超引导下双腔取卵针穿刺注射小剂量MTX治疗异位妊娠61例[J]. 四川医学, 2002, 23(1): 92—93.
[9] 洪 卫, 郑飞云, 许云萍, 等. 宫腔镜下插管单次注射甲氨喋呤治疗异位妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(10): 634.
[10] 李小毛, 侯红瑛, 范建辉, 等. 输卵管妊娠放射介入治疗的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 16(12): 735—736.
[11] 李 强, 输卵管妊娠介入治疗的临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17(9): 547—548.
[12] Korell M, Albrich W, Hepp H. Fertility after organ-preserving: surgery of ectopic pregnancy: results of a multicenter study[J]. Fertil Steril, 1997, 68(2): 220—223.
[13] Bouyer J, Job-spifa N, Pouly J L, *et al*. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study[J]. Bjog, 2000, 107(6): 714—721.
[14] 陈 华, 余宁珠. 电视腹腔镜治疗输卵管妊娠121例分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(7): 433—434.
[15] Graczykowski J W, Mishell D R Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy[J]. Obstet Gynecol, 1997, 89(1): 118—122.
[16] Graczykowski J W, Seifer D B. Diagnosis of acute and persistent ectopic pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 1999, 42(1): 9—22.

(编辑 陈聪连)

综述

文章编号: 1000-5404(2003)18-1676-02

Cyclin B_1 与肿瘤发生发展

Effects of cyclin B_1 on the genesis and development of neoplasm

张 雷 综述, 张才全 审校 (重庆医科大学附属第一医院普通外科, 重庆 400016)

近年研究表明细胞周期与细胞癌变已不再是人们所认为的两个分割的细胞事件。在细胞发生恶性转化过程中, 除了癌基因/抑癌基因的正负调节失控外, 细胞周期调控因子也是参与癌变过程的调节位点。肿瘤的发生、发展和恶变与细胞周期的调控失调密切相关。参与细胞周期调控的因子主要有: 细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinase, CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(Cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI)。根据分子结构, 生物学特性的不同, 已知的细胞周期蛋白(Cyclin)有10类: CyclinA、B、C、D、E、F、G、H、I及J, 各个亚型共15种。在这些周期蛋白内部都有100~150个氨基酸的保守区, 称为细胞周期蛋白盒, 能与CDK结合来调节细胞周期的进程。研究表明: Cyclin B_1 在多种肿瘤中表达异常, 且与其生物学行为相关。作者结合相关研究就Cyclin B_1 在肿瘤发生、发展中作用作一综述。

1 B型细胞周期蛋白与细胞周期

Cyclin B分为6个亚型, 称为Cyclin $B_{1\text{-}6}$, 在S期开始表达, 在 G_2/M 时达到峰值, 到有丝分裂中期向后期转换时消失。

真核细胞周期是由激活的各种蛋白复合物启动的一系列细胞活动, 如DNA复制、核膜分解、纺锤体形成和染色体分离, 成为M期→G_1 期→S期→G_2 期→M期循环(另外还有 G_0 期), 并通过复杂的信号传递反馈调控保证各个步骤准确有序的完成。细胞分裂就是DNA复制和有丝分裂的结果, 这两个事件的起始是由一类CDK[1]所调控, CDK是由一个Cyclin调节亚基和Cdc2家族的催化亚基组成, 在这些不同的Cyclin/cdk复合物中, D_1/CDK_4 和 B_1/Cdc2特别重要, 因为前者调控 G_1/S, 对DNA的合成起作用; 后者是 G_2/M 检查点的监督机制, 对于有丝分裂相当关键。胞外的信号, 促有丝分裂生长因子与特异受体结合后经过整合处理最终作用于CDKS。正常细胞周期有监控系统可以发现周期中的"错误", 通过负反馈机制终止进程, 确保在恢复细胞周期之前将"错误"纠正, 这些调控被认为发生在细胞周期的"检查点"。有学者以聚合酶联反应和原位杂交技术研究酵母菌的行为, 发现Cyclin B_1 在诱导其有丝分裂中起关键作用, 而不是Cyclin $B_{2\text{-}6}$。Pines等用细胞培养等方法证明, Cyclin B_1 在与Cdc2结合形成的复合物激活后, 可以使细胞从 G_1/S 期进入 G_2/M 期。Cyclin B_1/Cdc2的复合物使染色体浓缩、核膜破裂, 并形成纺锤体, 开始有丝分裂。据报道[2,3], 在结直肠癌中, 芹黄素、灰黄霉素等药物能诱导细胞凋亡均是作用于Cyclin B_1/Cdc2, 使 G_2/M 期延迟, 细胞生长抑制。而在肝细胞肝癌中, Cyclin B_1/Cdc2的过表达则预示着肿瘤的复发[4]。

2 Cyclin B_1 与肿瘤的发生发展

细胞在组织中有3种选择: 生长分裂, 维持休眠状态, 或因细胞凋亡而死去。肿瘤的出现, 既是不适当的生长和分裂, 也是当该凋亡时未死去的结果。

G_2/M 阶段, Cyclin B_1 和Cdc2形成MPF(Mitosis promoting fac-

作者简介: 张 雷(1974—), 男, 重庆市人, 硕士研究生, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。电话: (023)67734900

收稿日期: 2003-03-08; 修回日期: 2003-06-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net