

诱导的血管重塑中发挥重要的调控作用,深入全面的阐明 miRNA 的调控作用将有助于拓展我们对相关疾病发生发展的认知,并为疾病的治疗提供新的靶点。然而还有很多问题亟待解决,如在体 microRNA 沉默步骤中的脱靶效应及 microRNA 治疗的潜在毒性作用,随着大量基础和临床研究的深入,miRNA 的代谢稳定性和特异靶向性等问题都将得到解决。

参考文献

- 1 Wightman B, Ha I, Ruvkun G, *et al.* Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* [J]. *Cell*, 1993,75(5):855-862
- 2 Grant JS, White K, Maclean MR, *et al.* MicroRNAs in pulmonary arterial remodeling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013,70(23):4479-4494
- 3 Joshi SR, McLendon JM, Comer BS, *et al.* MicroRNAs - control of essential genes: Implications for pulmonary vascular disease [J]. *Pulm Circ*, 2014,1(3):357-364
- 4 Sessa WC, Albinsson S. Can microRNAs control vascular smooth muscle phenotypic modulation and the response to injury [J]. *Physiol Genomics*, 2010, 43(10):529-533
- 5 Zhang J, Zhang Z, Zhang DY, *et al.* microRNA - 126 Inhibits the Transition of Endothelial Progenitor Cells to Mesenchymal Cells via the PIK3R2 - PI₃K/Akt Signalling Pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83294
- 6 Yan L, Hao H, Elton TS, *et al.* Intronic microRNA suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and endothelial cell proliferation via inhibition of STAT3 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357(1):9-19
- 7 Davis - Dusenbery BN, Chan MC, Reno KE, *et al.* Down - regulation of Kruppel - like factor - 4 (KLF4) by microRNA - 143/145 is critical for modulation of vascular smooth muscle cell phenotype by transforming growth factor - beta and bone morphogenetic protein 4 [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011,286(32):28097-28110
- 8 Leeper NJ, Raiesdana A, Chun HJ, *et al.* MicroRNA - 26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function [J]. *Journal of Cel-*

lular Physiology, 2011,226(4):1035-1043

- 9 Wang D, Zhang H, Li M, *et al.* MicroRNA - 124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts [J]. *Circulation Research*, 2014,114(1):67-78
- 10 Liu Z, Lu CL, Cui, LP, *et al.* MicroRNA - 146a modulates TGF - beta1 - induced phenotypic differentiation in human dermal fibroblasts by targeting SMAD4 [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2012, 304(3):195-202
- 11 Gou D, Peng X, Yao L, *et al.* miR - 210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012,303(8):L682-L691
- 12 Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez - Arroyo J, *et al.* MicroRNA - 199a - 5p is associated with hypoxia - inducible factor - 1alpha expression in lungs from patients with COPD[J]. *Chest*, 2012,142(3):663-672
- 13 陈杨,易斌,鲁开智.低氧肺血管重建中肺动脉平滑肌细胞表型转换相关信号通路研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2013,26(9):984-987
- 14 Brock M, Samillan VJ, Trenkmann M, *et al.* AntagomiR directed against miR - 20a restores functional BMPR2 signalling and prevents vascular remodelling in hypoxia - induced pulmonary hypertension [J]. *European Heart Journal*, 2012
- 15 苟德明,康康. microRNA - 124 调控 NFAT 信号通路的机制及其对肺动脉平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(9):1007-3949
- 16 Courboulain A, Paulin R, Giguère NJ, *et al.* Role for miR - 204 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2008(3):535-548
- 17 Li S, Ran Y, Zhang D, *et al.* MicroRNA - 138 plays a role in hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting Mst1 [J]. *Biochem J*, 2013, 455(2):281-291
- 18 Song L, Duan P, Guo P, *et al.* Downregulation of miR - 223 and miR - 153 mediates mechanical stretch - stimulated proliferation of venous smooth muscle cells via activation of the insulin - like growth factor - 1 receptor [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2012,528(2):204-211 (收稿日期:2014-04-06)
(修回日期:2014-04-16)

介入治疗输卵管妊娠的研究进展

秦 天 谭 伟

摘 要 输卵管妊娠是妇产科常见病,居异位妊娠首位,发生率约占异位妊娠的 95% 以上。输卵管妊娠破裂引发的大出血是早期孕产妇死亡的主要原因之一。介入治疗是近年新兴的一种微创治疗技术,能有效降低出血风险并保护输卵管的完整,避免了外科手术,保存了患者的生育能力。本文介绍了输卵管妊娠的发病原因、诊断、治疗方法,主要综述了输卵管妊娠介入治疗的研究进展。

作者单位:430065 武汉科技大学

通讯作者:谭伟,电子信箱:tanwei63317@163.com

关键词 介入治疗 输卵管妊娠 甲氨蝶呤 子宫动脉栓塞术

[中图分类号] R4 R71 R8 [文献标识码] A

异位妊娠(ectopic pregnancy)是妇产科常见的急腹症,其来源于希腊语“ektos”,意为不在适当的位置,指的是胚泡着床于子宫腔内膜以外,超过 95% 以上的异位妊娠发生在输卵管^[1~3]。输卵管妊娠破裂或流产所致的急性严重出血,常危及孕妇生命,是孕产妇死亡的主要原因之一。近年来,输卵管妊娠发生率呈上升趋势,且患者年龄趋于年轻化^[4]。随着诊疗技术的发展,输卵管妊娠的治疗从传统外科手术切除逐步趋向于保守治疗,但手术患侧输卵管大多被切除影响患者的生育能力,保守治疗多因出血而失败。因此微创、精准、安全有效的介入疗法被引入到输卵管妊娠的治疗。

一、输卵管妊娠的病因及诊断

输卵管或盆腔炎症、输卵管发育异常或功能不良、手术史、妇科肿瘤压迫、宫内节育器放置、吸烟、紧急避孕药的使用等均可导致发病^[5]。据统计输卵管结扎史、人工流产上环史及各种妇科炎症是目前输卵管妊娠发病的 3 大主要原因^[6]。有研究表明沙眼衣原体感染、雌激素 17β -雌二醇水平的异常波动、肾上腺髓质素(ADM)的低水平表达以及白血病抑制因子也与输卵管妊娠的发病机制密切相关^[7~10]。近年来开展的辅助生殖技术(ART)也成为输卵管妊娠的一个重要风险因素,输卵管因素不孕患者 ART 后异位妊娠的发生率高达 11%^[11]。

输卵管妊娠早期的及时诊断能使破裂的风险降低,患者身体伤害减小,并为治疗争取最佳时机。随着 β -HCG 检测敏感度以及 B 超分辨率的提高,血 β -HCG 及孕酮监测联合阴道 B 超成为诊断输卵管妊娠较为可靠有效的手段。腹腔镜检查虽有助于提高异位妊娠的诊断准确性,但因其侵入性创伤并未作为常规检测方法,且包块较小时不宜使用。此外,人们一直在探寻敏感度和特异性更高的生化标志物来诊断早期异位妊娠。有研究显示 hCGt 与 CA125 在异位妊娠有 100% 的敏感度和 75% 的特异性,ADAM-12 的敏感度为 97%,这些都将可能为早期输卵管妊娠的诊断提供帮助,其临床应用还有待进一步的研究^[12,13]。

二、输卵管妊娠的治疗方法

输卵管妊娠在治疗手段上分为非手术和手术治疗。非手术治疗有期待疗法和药物治疗。期待治疗只适合部分低危的输卵管妊娠,且效果差异很大,由

于入选标准的不同,其成功率在 48%~100% 之间都曾报道。药物治疗以甲氨蝶呤应用最为常见和有效,口服或肌内注射甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠虽可避免手术及术后并发症,但其有严格的适应证,且不良反应较大^[14]。Egarter 等^[15]曾尝试用体外冲击波碎石术治疗输卵管妊娠,但因无效失败而改行切除术。近年有文献报道非手术高强度聚焦超声治疗宫外孕,其有效率可达到 93.33%,但临床疗效还有待进一步评价^[16]。手术治疗主要有传统外科开腹手术和腹腔镜手术,手术方式包括根治切除和保守取胚。腹腔镜手术创伤小、出血少、恢复快,逐步取代了以往传统外科开腹手术的主导地位。但无论是切除患侧输卵管还是保守性取胚的手术方式,都会对输卵管造成不同程度的损伤或不能保证其完整性,从而减弱生育能力和提高生育风险。因此近年兴起的更为微创、精准、安全有效的介入疗法被运用到输卵管妊娠的治疗。

三、输卵管妊娠的介入治疗

1. 介入治疗的方式和药物选择:介入治疗来自于介入放射学,最早由 Margulis 于 1967 年提出,他把介入放射学定义为在透视引导下进行诊断和治疗的操作技术^[17]。目前介入治疗输卵管妊娠的方式主要有两种:经阴道输卵管胚囊内注射(IGSI)和经子宫动脉内插管灌注(IUAI)。IGSI 的基本操作为影像设备监视下输卵管插管局部注射,IUAI 则是根据血管造影选择性子宫动脉插管灌注栓塞。两种方式均适用于未破裂型输卵管妊娠,相较而言,对于胚囊较大的病例,经子宫动脉内插管灌注的子宫动脉栓塞术(UAE)更能有效预防输卵管妊娠破裂出血的风险。常见的介入治疗药物有甲氨蝶呤(MTX)、米非司酮、氟尿嘧啶等,高渗葡萄糖和天花粉蛋白也被报道用于介入治疗效果良好^[18,19]。自 Tanaka 等^[20]1982 年首次报道用 MTX 治疗输卵管妊娠获得成功,MTX 的作用现已得到肯定并被临床广泛采用,现今成为子宫动脉栓塞术最常用的灌注用药。有文献报道依托泊苷比 MTX 的效果更优,这为药物选择方面又提供了新的建议,有待临床上继续实践探讨^[21]。

2. 介入治疗的作用机制:MTX 为抗叶酸类抗代谢药,是一种叶酸拮抗剂 MTX,它能竞争性抑制 DNA 和 RNA 合成所需的二氢叶酸还原酶,对滋养细胞具有高敏感度,抑制胚胎滋养细胞增生,破坏绒毛,使胚

胎组织坏死、脱落、吸收。经阴道输卵管胚囊内注射 MTX, 可以使 MTX 与滋养层细胞直接接触, 迅速进入绒毛内血管最大限度地发挥杀死胚胎的作用, 提高杀胚率。输卵管的血供 85% 以上来源于子宫动脉输卵管支, 是输卵管妊娠的主要供养动脉, 因此子宫动脉栓塞能有效阻断输卵管妊娠的血液供给。经动脉导管灌注 MTX 并栓塞可以极大地提高孕囊部位的药物浓度, 也降低了毒不良反应, 加之首过效应作用, 就使得杀胚效果更加明显; 同时子宫动脉血供的阻断, 使孕囊由于缺血缺氧而加速死亡。经子宫动脉内插管灌注 MTX 及栓塞不但可以预防妊娠囊破裂引起的致命性大出血, 还可以避免在胚胎坏死过程中, 因可能残留的部分有活性的滋养细胞继续浸润输卵管浆膜层, 导致输卵管破裂或因胚胎缺血坏死, 发生流产引起内出血的危险。

3. 介入治疗的适应证及时机: 介入治疗的适应证: 输卵管妊娠未破裂, 生命体征稳定, 血流动力学稳定。经 B 超检查附件混合型包块 $\leq 5\text{cm}$, 盆腔液性暗区 $< 3\text{cm}$, 未见明显胚芽搏动。血 $\beta - \text{HCG} < 5000\text{IU/L}$, 肝肾功能正常, 血常规正常。介入治疗的时机: 原则上, 输卵管妊娠诊断越早, 胚囊越小, 越适合介入治疗, 治疗效果也越好。孕周不超过 8 周被认为是局部药物灌注疗法的较佳时机。

但随着影像设备先进性的不断提高以及介入操作技术的日益熟练精湛, 介入治疗的适应证和时机在临床实践上也有所突破。有报道经腹部超声孕囊内注射 MTX 治愈 1 例有明显胎心搏动, 血 $\beta - \text{HCG}$ 为 84304mIU/ml 的输卵管妊娠。患者术后生命体征平稳, 无内出血和注射后腹部绞痛, 53 天后 $\beta - \text{HCG}$ 恢复正常。杨国卿治疗成功的输卵管妊娠病例中, 最大 1 例胚囊经线达到 5.7cm , 2 例血 $\beta - \text{HCG}$ 达到 10000IU/L 。

4. 介入治疗的临床应用: 1985 年 Platia 等首次报道应用选择性输卵管插管方法介入治疗近端输卵管阻塞获得成功后, 1990 年 Risquez 等报道用此法介入治疗输卵管妊娠, 随后国内也将此技术在临床逐渐开展并疗效显著。Ismail 等用穿刺介入局部注射联合肌内注射 MTX 治疗输卵管妊娠, 用药量分别为总剂量 (50mg/m^2) 的一半, 成功率为 92%。María 等运用穿刺介入孕囊内注射 MTX 50mg 联合 50mg/m^2 肌内注射的方法成功治疗 5 例带胎心的输卵管妊娠。他们认为介入后再肌内注射 MTX 可避免重复注射和输卵管妊娠破裂。国内有报道 MTX 介入联合中药的

治疗方法, 疗效好于单独使用 MTX 介入治疗。腹腔镜目前被认为是输卵管妊娠有效的保守治疗手段, 比起药物治疗和外科手术, 腹腔镜以其较好的治疗效果和较小的手术创伤被广泛应用于临床。蒋晓春等进行了超声引导下 MTX 穿刺介入与腹腔镜保守手术治疗异位妊娠的比较, 虽两者治疗有效率无明显差异, 但介入组的手术时间、术中出血量和术后住院时间均明显小于腹腔镜组。王军华等也进行了同类研究, 经腹或经阴 B 超引导穿刺介入注射 MTX $30 \sim 75\text{mg}$ 与腹腔镜组做疗效比较, 结果治愈率无明显差异, 介入组手术时间和术中出血量小于腹腔镜组, 这与蒋晓春等人结论一致。他们还进行了生育功能恢复的比较, 结果显示两组输卵管通畅情况相近, 但介入组宫内生育率高于腹腔镜组。

子宫动脉栓塞最初用于产后出血的止血, 1995 年 Ravina 等首次用于临床代替手术治疗子宫肌瘤并取得成功。经过多年的发展, 子宫动脉栓塞术被应用于治疗包括输卵管妊娠在内的各种妇科疾病。Horhoianu 等报道用子宫动脉栓塞术治疗未破裂输卵管妊娠, 仅单纯栓塞未用任何辅助药物, 总体成功率不高, 有 13 例改行了腹腔镜或外科手术。有文献报道子宫动脉灌注 MTX 50mg 及栓塞治疗输卵管妊娠 1 次成功率 90.63%, 行同法第 2 次治疗后总体成功率 96.88%, 术后无内出血或原有内出血增多, 无明显不良反应及并发症, 血 $\beta - \text{HCG}$ 下降至正常平均时间为 11.21 ± 10.83 天。赵荣刚等经子宫动脉插管灌注 MTX $50 \sim 100\text{mg}$ 后栓塞治疗的 38 例患者中 36 例获得成功, 成功率为 95%, 尿 hCG 值在 7 ~ 35 天降至正常, 术后 30 ~ 45 天月经恢复正常, 19 例术后行子宫输卵管造影者仅 1 例输卵管远端通而不畅。使用明胶海绵颗粒栓塞子宫动脉, 阻断血供, 使输卵管供血迅速减少, 造成胚胎急性缺血坏死, 配合局部药物灌注, 提高疗效的同时降低了药物对全身造成的不良反应。而且由于明胶海绵的吸附作用, 一方面可使药物缓慢释放并作用于胚囊, 进一步加强杀胚作用; 另一方面可阻止或减少胚囊着床处出血, 使因输卵管妊娠流产或破裂而发生的内出血停止, 避免手术。栓塞采用中期非永久性明胶海绵在血管吸收需 3 周左右, 可为临床观察病情变化提供一个相对安全的观察期限, 能在无需开腹手术的同时有效地防止或控制大出血, 这是目前众多保守治疗方法所无法替代的。

5. 介入治疗存在的问题: 有研究者认为 MTX 的使用会对患者身体和再次妊娠的胎儿造成影响, 理论

上介入治疗所用 MTX 的剂量远小于治疗肿瘤的用量,且为局部用药,故对全身不良反应较小。文献报道也多无不良反应,少数有轻微胃肠道症状一般也会自行消失。但由于 MTX 干扰 DNA 的合成,采用 MTX 治疗对日后妊娠胎儿是否有影响还不太确切,需要进行长期的大样本量的跟踪研究,同时对药物剂量作出更为精准的控制,并可考虑联合其他药物来减小 MTX 的不良反应。

子宫动脉栓塞是否会造成卵巢功能的减退一直也是颇有争议的问题。有研究认为非永久性动脉栓塞治疗输卵管妊娠对卵巢功能的影响是轻微的,仅引起一过性排卵功能障碍,不会引起早衰或继发性闭经现象。Chrisman 等研究显示子宫动脉栓塞术后卵巢功能衰竭的发生与年龄有关,在其资料中 <45 岁的无 1 例发生卵巢衰竭,而 >45 岁的约 14% 出现。有调查认为栓塞过度或误栓是卵巢性闭经的主要原因。虽然目前还不能完全肯定栓塞对卵巢功能的影响程度,但在治疗的过程中应按不同的病情来进行恰当适度的栓塞,尽量避免误栓的情况发生。

四、展 望

现代社会各种因素导致输卵管妊娠发生率不断上升,其中未婚或未生育女性所占的比例也越来越大。因此,输卵管妊娠治疗的方法也更趋向于保守治疗。如何安全有效的治疗输卵管妊娠并保护患者生育能力一直是医疗工作者致力于探索和研究的问题,介入技术的发展无疑又丰富了输卵管妊娠的治疗方法。介入治疗输卵管妊娠微创、精准、最大限度的保持了输卵管的完整,保留了患者的生育功能,而且能有效降低输卵管妊娠破裂引起的腹腔大出血的风险,值得在临床推广应用。介入治疗适应证的范围能否进一步有所突破,介入药物的开发和单独用药或联合用药的选择,介入操作技术的改进和完善,治疗后对生育情况的中长期观察都将是我们继续努力的方向。

参考文献

- Kirk E, Boume T. Ectopic pregnancy [J]. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2011, 21(7): 207 - 211
- Walker JJ. Ectopic pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50: 89 - 99
- Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy [J]. *Clin Evid*, 2009, 20: 406
- Shetty P, Aparajita, Sharma N. Medical management of ectopic pregnancy [J]. *Apollo Medicine*, 2012, 9(3): 198 - 201
- Kozinszky Z, Bakken RT, Lieng M. Ectopic pregnancy after levonorg-

- estrel emergency contraception [J]. *Contraception*, 2011, 83(3): 281 - 283
- 王路. 关于输卵管妊娠病因的临床讨论 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(14): 191 - 192
- Shao R, Wang X, Wang W, *et al.* From mice to women and back again: causalities and clues for Chlamydia - induced tubal ectopic pregnancy [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1175 - 85
- Shao R, Feng Y, Zou S, *et al.* The role of estrogen in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy [J]. *American Journal of Translational Research*, 2012, 4(3): 269 - 78
- Liao SB, Li HW, Ho JC, *et al.* Possible role of adrenomedullin in the pathogenesis of tubal ectopic pregnancy [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(6): 2105 - 2112
- Krishnan T, Winship A, Sonderegger S, *et al.* The role of leukemia inhibitory factor in tubal ectopic pregnancy [J]. *Placenta*, 2013, 34(11): 1014 - 1019
- 王菁. 异位妊娠发生机制研究进展及辅助生殖技术相关高危因素分析 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(3): 203 - 206
- Butler SA, Abban TKA, Borrelli PTA, *et al.* Single point biochemical measurement algorithm for early diagnosis of ectopic pregnancy [J]. *Clinical Biochemistry*, 2013, 46(13 - 14): 1257 - 1263
- Rausch ME, Beer L, Sammel MD, *et al.* A disintegrin and metalloprotease protein - 12 as a novel marker for the diagnosis of ectopic pregnancy [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(4): 1373 - 1378
- van Mello NM, Mol F, Ankum WM, *et al.* Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 98(5): 1066 - 1073
- Egarter Ch, Hofbauer J, Bikas D, *et al.* Unsuccessful treatment of tubal pregnancy by shock wave lithotripsy [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 1995, 256: 205 - 207
- 林瑞贞. 高强度聚焦超声治疗宫外孕的临床应用评价 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(11): 140 - 141
- Margulis AR. Interventional diagnostic radiology - a new subspecialty [J]. *Am J Roentgenol*, 1967, 99: 761 - 762
- 陈超, 尹秀英. 高渗葡萄糖介入治疗早期输卵管妊娠 40 例临床观察 [J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17(5): 397 - 398
- 张华, 曾敏华, 戴良图, 等. 超声引导下妊娠囊内注射天花粉蛋白治疗异位妊娠疗效观察 [J]. *海军医学杂志*, 2012, 33(4): 242 - 244
- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, *et al.* Treatment of interstitial interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case [J]. *Fertil Steril*, 1982, 37(6): 851 - 852
- Chen CC, Lee WL, Chiu LH, *et al.* A cohort study to evaluate the effectiveness of laparoscopic - guided local injection of etoposide in the management of women with unruptured tubal pregnancy [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 96(3): 654 - 658

(收稿日期: 2014 - 03 - 05)

(修回日期: 2014 - 04 - 24)