

论 著

临床研究

超声引导下局部注射甲氨蝶呤治疗剖宫产瘢痕妊娠失败的预测因素及其风险分层分析

牛兴盼^{1,2}, 闫如玉^{1,2}, 徐虹^{2*}¹解放军医学院研究生院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心超声诊断科, 北京 100853

[中图分类号] R714.22 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2029.2026.0126

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 牛兴盼, 闫如玉, 徐虹. 超声引导下局部注射甲氨蝶呤治疗剖宫产瘢痕妊娠失败的预测因素及其风险分层分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 553-559.

[收稿日期] 2025-09-27 [录用日期] 2025-12-28 [上线日期] 2026-01-26

[摘要] **目的** 探讨甲氨蝶呤(MTX)治疗孕囊型剖宫产瘢痕妊娠(CSP)失败的独立预测因素, 构建并初步验证风险分层预测模型。**方法** 收集2014年1月—2025年6月在解放军总医院第一医学中心就诊的55例接受超声引导下局部注射MTX治疗的孕囊型CSP患者的临床资料进行回顾性分析。根据治疗后是否需要手术干预, 将患者分为药物治疗成功组($n=41$)与药物治疗失败组($n=14$)。采用单因素及多因素logistic回归分析识别影响MTX局部治疗失败的独立预测因素, 并据此构建风险分层模型。计算模型的受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC), 并采用Bootstrap法(1000次重复抽样)进行内部验证, 评估模型的判别效能及其稳定性。**结果** MTX治疗总成功率达74.5%(41/55)。单因素分析结果显示, Jordans分型($P=0.036$)、胎芽分组($P=0.008$)、术前血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)($P=0.009$)及孕囊平均直径($P=0.026$)与治疗失败明显相关。多因素logistic回归分析结果显示, Jordans II型($OR=5.318$, 95%CI 1.030~27.446, $P=0.046$)及胎芽长度 ≥ 4.0 mm($OR=10.893$, 95%CI 2.233~53.138, $P=0.003$)是治疗失败的独立预测因素。据此将CSP患者分为3组: 低危组(Jordans I型+胎芽长度 <4.0 mm)、中危组(Jordans I型+胎芽长度 ≥ 4.0 mm或Jordans II型+胎芽长度 <4.0 mm)、高危组(Jordans II型+胎芽长度 ≥ 4.0 mm)。其中, 低危组($n=26$)实际失败率仅为3.8%(1/26), 中危组($n=24$)为25.0%(6/24), 高危组($n=5$)达80.0%(4/5)。ROC分析显示模型具备中等的判别力($AUC=0.780$), Bootstrap验证结果表明其稳定性较好[AUC均值为0.782(95%CI 0.632~0.904), AUC中位数为0.788(0.740, 0.832)]。**结论** Jordans分型及胎芽长度是预测超声引导下局部MTX治疗孕囊型CSP失败的重要指标, 基于此初步构建的风险分层模型可为CSP个体化治疗提供决策参考。

[关键词] 剖宫产瘢痕妊娠; 甲氨蝶呤; Jordans分型; 风险分层模型**Predictors and risk stratification for treatment failure of ultrasound-guided local methotrexate injection in gestational sac-type cesarean scar pregnancy**Niu Xing-Pan^{1,2}, Yan Ru-Yu^{1,2}, Xu Hong^{2*}¹Graduate School of Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China²Department of Ultrasound Diagnosis, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: xuhong830@sina.com

This work was supported by the Military Family Planning Independent Research Project (22JSZ11)

[Abstract] **Objective** To investigate the independent predictive factors for the failure of methotrexate (MTX) in treating gestational sac-type cesarean scar pregnancy (CSP), and to construct and preliminarily validate a risk stratification prediction model. **Methods** The clinical data of 55 patients with gestational sac-type CSP who underwent ultrasound-guided local MTX injection at the First Medical Center of PLA General Hospital between January 2014 and June 2025 were retrospectively analyzed. Patients were divided into successful drug treatment group ($n=41$) and failed drug treatment group ($n=14$) according to whether surgical

[基金项目] 军队计划生育自主科研项目(22JSZ11)

[作者简介] 牛兴盼, 硕士研究生, 主要从事妇产科超声方面的研究

[通信作者] 徐虹, E-mail: xuhong830@sina.com

intervention was required after treatment. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent predictive factors for MTX treatment failure. A risk stratification model was constructed based on these predictors. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was calculated, and internal validation was conducted using the Bootstrap method (1000 repeated samplings) to assess the discriminatory power and stability of the model. **Results** The overall success rate of MTX treatment was 74.5% (41/55). Univariate analysis showed significant associations between treatment failure and Jordans classification ($P=0.036$), embryonic bud grouping ($P=0.008$), preoperative serum β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) ($P=0.009$), and mean gestational sac diameter ($P=0.026$). Multivariate logistic regression analysis revealed that Jordans type II ($OR=5.318$, 95%CI 1.030-27.446, $P=0.046$) and embryonic bud length ≥ 4.0 mm ($OR=10.893$, 95%CI 2.233-53.138, $P=0.003$) were independent predictive factors for treatment failure. Based on these results, CSP patients were stratified into three groups: low-risk group (Jordans type I+embryonic bud length <4.0 mm), intermediate-risk group (Jordans type I+embryonic bud length ≥ 4.0 mm or Jordans type II+embryonic bud length <4.0 mm), and high-risk group (Jordans type II+embryonic bud length ≥ 4.0 mm). The actual failure rate was 3.8% (1/26) in low-risk group ($n=26$), 25.0% (6/24) in intermediate-risk group ($n=24$), and 80.0% (4/5) in high-risk group ($n=5$). ROC analysis demonstrated that the model had moderate discriminatory power (AUC=0.780), and Bootstrap validation confirmed good stability of the model with a mean AUC of 0.782 (95% CI 0.632-0.904) and a median AUC of 0.788 (0.740, 0.832). **Conclusions** Jordans classification and embryonic bud length are important indicators for predicting the treatment failure of ultrasound-guided local MTX injection in gestational sac-type CSP. The preliminary risk stratification model based on these predictors provides a decision-making reference for the individualized treatment of CSP.

[Key words] gestational sac-type cesarean scar pregnancy; methotrexate; Jordans classification; risk stratification prediction model

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是指胚胎着床于子宫前次剖宫产切口瘢痕处的特殊类型异位妊娠^[1]。回溯解放军总医院历史数据, CSP占特殊部位异位妊娠的22.7%^[2]。随着全球范围内剖宫产率的增高, CSP发病率(1/1800~1/2656)呈增高趋势^[3]。该病在早期往往缺乏明显的特征表现, 若不能得到及时的诊断与干预, 可能导致致命性大出血、胎盘植入或子宫破裂等严重并发症, 危及患者生命。CSP诊治的重点是有效终止妊娠并清除病灶, 同时最大限度地保护患者的生育能力^[4]。然而, 其最佳治疗方案目前尚未形成国际共识^[5]。

根据妊娠囊的形态及演变特点, CSP可分为孕囊型与包块型。孕囊型CSP以存在完整妊娠囊并嵌入子宫瘢痕处为主要特征, 多发生于妊娠早期, 血流动力学相较于包块型更稳定, 是目前临床上保守治疗的主要适应证人群。虽然手术治疗(如清宫术、病灶切除术)可迅速去除病灶, 但属于有创性操作, 存在术中、术后大出血及子宫损伤等风险; 子宫动脉栓塞术(uterine arterial embolization, UAE)虽可作为辅助止血手段, 但也可能影响卵巢功能及未来的生育力^[6]。在此背景下, 药物治疗因具有保留子宫完整性和生育功能的潜力而受到广泛关注。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)属于叶酸拮抗剂, 通过干扰DNA合成抑制滋养细胞增生、破坏绒毛组织, 已成为CSP保守治疗的重要选择, 尤其适用于早期、血流动力学稳定的孕囊型CSP患者^[7-8]。然而, 临床实践发现, MTX治疗并非对所有CSP患者均有效, 部分患者可能治疗失败进而需要手术治疗。因此, 如何在进行治疗前精准预测MTX的疗效, 识别可能失

败的高危患者, 从而为患者选择更合适的初始治疗方案, 成为当前临床决策中的关键问题。2022年, Jordans等^[9]通过改良的德尔菲法创建了新型标准化分型系统——Jordans分型系统, 历经4轮专家咨询, 共有16位国际专家参与。该分型系统通过标准化评估妊娠囊与瘢痕的位置关系, 为CSP的严重程度评估提供了新工具。同时, 血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(beta human chorionic gonadotropin, β -hCG)水平、孕囊大小、胚胎存活情况等许多临床指标也被探讨作为预测因子^[10-12]。然而, 目前尚缺乏整合上述因素的系统性预测模型。因此, 本研究以孕囊型CSP为研究对象, 评估Jordans分型联合临床指标对超声引导下局部注射MTX治疗失败风险的预测价值, 构建风险分层预测模型, 旨在为孕囊型CSP的个体化治疗决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2014年1月—2025年6月解放军总医院第一医学中心收治的55例孕囊型CSP且完成超声引导下MTX局部注射治疗的患者为研究对象。年龄28~47(36.0 $\pm$ 4.8)岁。纳入标准: (1)符合孕囊型CSP诊断: ①剖宫产史; ②宫腔内无孕囊; ③孕囊着床于子宫前壁下段瘢痕处; ④孕囊周边环状高速低阻血流; ⑤瘢痕处肌层变薄或连续性中断, “滑动征”阴性^[13-14]。(2)首次接受MTX单药治疗且未行预处理(药物流产、UAE、清宫术等)。排除标准: (1)存在MTX禁忌证(过敏、肝肾功能严重异常、活动性感染等); (2)影像资料不完整或超声图像质量差, 无法准确判断Jordans分型或测量相

关参数；(3)失访或关键数据缺失，影响疗效判定。

根据MTX药物治疗后是否需手术干预将患者分为两组：药物治疗成功组($n=41$ ，患者经MTX治疗后，无需任何手术干预)与药物治疗失败组($n=14$ ，患者因发生大量阴道出血、血流动力学不稳定或治疗反应不佳，而需接受手术治疗)。手术方式包括超声引导下清宫术、UAE、宫腹腔镜下妊娠物清除术或子宫切除术等。本研究获解放军总医院伦理委员会审批(S2022-707-01)。

1.2 临床资料收集 通过解放军总医院病历系统收集所有研究对象的临床资料[年龄、术前及术后血清 β -hCG水平、末次剖宫产至CSP的时间间隔、瘢痕子宫后宫腔操作史、平均孕囊直径、是否存在胎芽(若患者存在胎芽则记录其最大长度)、胎心搏动情况]。其中，胎芽长度虽为计量资料，但部分患者无胎芽，若将其统一赋值为0可能引入偏倚，而采用“有/无”二分类又会丢失胚胎发育程度的信息，因

此，我们将其转化为等级资料。首先，将所有患者分为“无胎芽”组($n=30$)与“有胎芽”组($n=24$)，其中胎芽隐约可见者($n=1$)因无法可靠测量不纳入后续胎芽长度分组分析；然后，对“有胎芽”组采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析确定预测治疗失败的最佳截断值，再依据该截断值将“有胎芽”患者进一步分为“短胎芽”组与“长胎芽”组。将该三分类变量(无胎芽、短胎芽、长胎芽)用于后续统计分析。对药物治疗成功组的患者进行远期电话随访，获取其生育结局信息。调取所有患者的经阴道超声图像，由解放军总医院第一医学中心一位具有15年以上妇产超声诊断经验的副主任医师确定Jordans分型诊断(I/II型)，具体分型方式见图1，选取正中矢状切面的超声图像，测量剖宫产切口瘢痕最薄处肌壁厚度(即妊娠囊与膀胱之间子宫肌层的最小距离)，连续测量3次取平均值。

1.3 超声引导下MTX局部注射治疗方法 术前排空

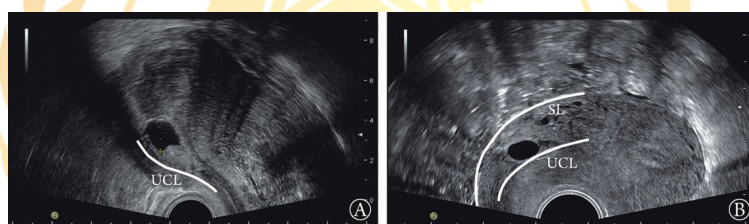


图1 剖宫产瘢痕妊娠(CSP)患者的Jordans分型示意图

Fig.1 Schematic diagram of Jordans classification for cesarean scar pregnancy (CSP) patients

A. I型，孕囊的最大部分穿过子宫腔线(UCL)并向子宫腔内突出；B. II型，孕囊的最大部分嵌入子宫肌层，不穿过UCL或浆膜线(SL)。本研究未纳入Jordans III型(妊娠囊突破SL，向膀胱子宫陷凹或阔韧带内疝出)，因该型患者出血风险高，临床多优先选择手术治疗。CSP. 剖宫产瘢痕妊娠

膀胱，经阴道入路取截石位，经腹入路取仰卧位。MTX剂量为1 mg/kg(单次剂量上限为75 mg)，溶于0.9% NaCl溶液(1:100)。超声引导下以21G经皮胆管穿刺(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)针穿刺至子宫瘢痕处的妊娠囊内，抽吸囊内羊水后注入药液，拔针压迫止血。术后每周监测血清 β -hCG水平，1个月后复查超声，如发生异常出血及时就诊。

1.4 指标分析 通过单因素分析初步筛选年龄、病史、血清 β -hCG水平、超声特征及胚胎发育情况等临床特征变量，将有统计学意义的变量纳入多因素二元logistic回归分析，确定独立预测因素，并据此构建logistic回归模型。通过计算ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型的判别力，采用Bootstrap重抽样法对模型进行内部验证，评估模型的稳定性。依据回归系数大小对各因素赋分，计算每位患者的治疗失败预测概率，并建立低、中、高危三级风险分层体系。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分

析。计量资料呈正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进入多因素二元logistic回归模型，采用逐步回归法(前进法，剔除标准 $\alpha = 0.10$)进行多因素logistic回归分析，结果以比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。对于单因素分析中有统计学意义的计量资料，采用ROC曲线分析确定其预测治疗失败的最佳截断值。基于完整样本计算模型的AUC，评估模型的综合判别效能。使用Python 3.9进行Bootstrap内部验证。从原始数据中有放回地抽取1000个样本，在每个样本中重新拟合logistic回归模型，计算AUC的均值、95%CI及 $M(Q_1, Q_3)$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物治疗成功组与失败组的临床特征比较 55例CSP患者中药物治疗成功41例，MTX治疗总体成功

率为74.5%(41/55)。单因素分析结果显示, Jordans分型($\chi^2=4.396$, $P=0.036$)、胎芽分组($\chi^2=9.764$, $P=0.008$)、术前血清 β -hCG($Z=2.602$, $P=0.009$)、孕囊平均直径($Z=2.229$, $P=0.026$)与MTX治疗失败风险明显相关(表1)。

2.2 MTX治疗失败的独立预测因素分析 以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量, 以临床结局

为因变量, 进行多因素二元logistic回归分析, 结果显示, 经MTX治疗的CSP患者临床治疗失败的独立预测因素有Jordans II型、长胎芽(≥ 4.0 mm)($P<0.05$)。Jordans II型患者治疗失败风险是I型的5.318倍($OR=5.318$, 95%CI 1.030~27.446, $P=0.046$), 长胎芽(≥ 4.0 mm)患者失败风险是无/短胎芽患者的10.893倍($OR=10.893$, 95%CI 2.233~53.138, $P=0.003$)(表2)。

表1 药物治疗成功与失败组CSP患者的临床特征比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between the successful and failed groups of patients with CSP in drug therapy				
指标	药物治疗成功组(n=41)	药物治疗失败组(n=14)	t/ χ^2 /Z	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	36.2 $\pm$ 4.5	35.3 $\pm$ 5.7	0.595	0.554
Jordans分型[例(%)]			4.396	0.036
I型	25(61.0)	4(28.6)		
II型	16(39.0)	10(71.4)		
胎心搏动[例(%)]	13(31.7)	6(42.9)	0.574	0.449
胎芽分组[例(%)]*			9.764	0.008
无胎芽	25(62.5)	5(35.7)		
短胎芽(<4.0 mm)	9(22.5)	1(7.1)		
长胎芽(≥ 4.0 mm)	6(15.0)	8(57.1)		
瘢痕子宫后宫腔操作史[例(%)]	15(36.5)	7(50.0)	1.641	0.200
术前血清 β -hCG[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	17 397.0(9828.0, 38 384.0)	48 429.5(22 178.5, 73 537.8)	2.602	0.009
孕囊平均直径[cm, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.5(1.1, 1.9)	2.1(1.6, 2.5)	2.229	0.026
末次剖宫产间隔时间[年, M(Q ₁ , Q ₃)]	6.5(3.0, 10.8)	6.0(1.5, 10.0)	0.581	0.562
肌层厚度[cm, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.4(0.2, 0.5)	0.4(0.2, 0.5)	0.300	0.765

*药物治疗成功组中有1例因胎芽隐约可见未纳入胎芽分组统计。CSP. 剖宫产瘢痕妊娠

表2 CSP患者MTX治疗失败的独立预测因素分析

Tab.2 Analysis of independent predictors of MTX treatment failure for patients with CSP					
变量	回归系数(β)	标准误(SE)	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
Jordans II型	1.671	0.837	3.983	5.318(1.030~27.446)	0.046
长胎芽(≥ 4.0 mm)	2.388	0.809	8.723	10.893(2.233~53.138)	0.003
常数项	-2.886	0.795	13.194	0.056(0.012~0.265)	<0.001

CSP. 剖宫产瘢痕妊娠; MTX. 甲氨蝶呤; OR. 比值比; CI. 置信区间

2.3 计量资料最佳截断值的确定 对于存在胎芽的患者($n=24$), ROC曲线分析结果显示, 其最佳截断值为4.0 mm, AUC为0.778($P=0.025$)。对单因素分析中有统计学意义($P<0.05$)的其他计量资料, 即术前血

清 β -hCG、孕囊平均直径在全样本($n=55$)中进行ROC曲线分析, 结果显示其最佳截断值分别为46 514 U/L和1.9 cm, 其AUC分别为0.782($P=0.037$)和0.736($P=0.046$), 均具有一定的判别效能(表3)。

表3 预测CSP患者MTX治疗失败的ROC曲线分析结果

Tab.3 ROC curve analysis results for predicting MTX treatment failure in patients with CSP							
指标	分析样本	截断值	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	约登指数	P
胎芽长度	仅针对存在胎芽的患者($n=24$)	4.0 mm	0.778(0.558~0.998)	0.818	0.727	0.545	0.025
术前血清 β -hCG	全样本($n=55$)	46 514.0 U/L	0.782(0.653~0.911)	0.897	0.571	0.469	0.037
孕囊平均直径	全样本($n=55$)	1.9 cm	0.736(0.598~0.874)	0.780	0.692	0.473	0.046

CSP. 剖宫产瘢痕妊娠; MTX. 甲氨蝶呤; ROC. 受试者操作特征; AUC. 曲线下面积

2.4 MTX治疗失败预测模型的构建与内部验证

2.4.1 MTX治疗失败预测模型的建立 基于多因素

分析确定的独立预测因素, 采用二元logistic回归方程构建预测模型。回归方程为: $\text{Logit}(P)=-2.886+$

2.388×胎芽分组+1.671×Jordans分型。其中，胎芽长度<4.0 mm者计0分，≥4.0 mm者计1分；Jordans I型计0分，Jordans II型计1分。模型的拟合优度经 Hosmer-Lemeshow 检验评价，拟合情况尚可($P>0.05$)。

2.4.2 MTX 治疗失败预测模型的判别效能与稳定性验证 原始模型具有中等的判别力($AUC=0.780$)

(图 2A)。1000 次 Bootstrap 抽样后，AUC 均值为 0.782，95%CI 0.632~0.904，呈近似正态分布(图 2B)，中位数为 0.788(0.740，0.832)。原始模型的 AUC 值(0.780)位于 Bootstrap AUC 的中心位置，位于中位数附近且处于四分位间距范围内，同时四分位间距跨度(0.092)较窄，提示模型具有较好的稳定性。

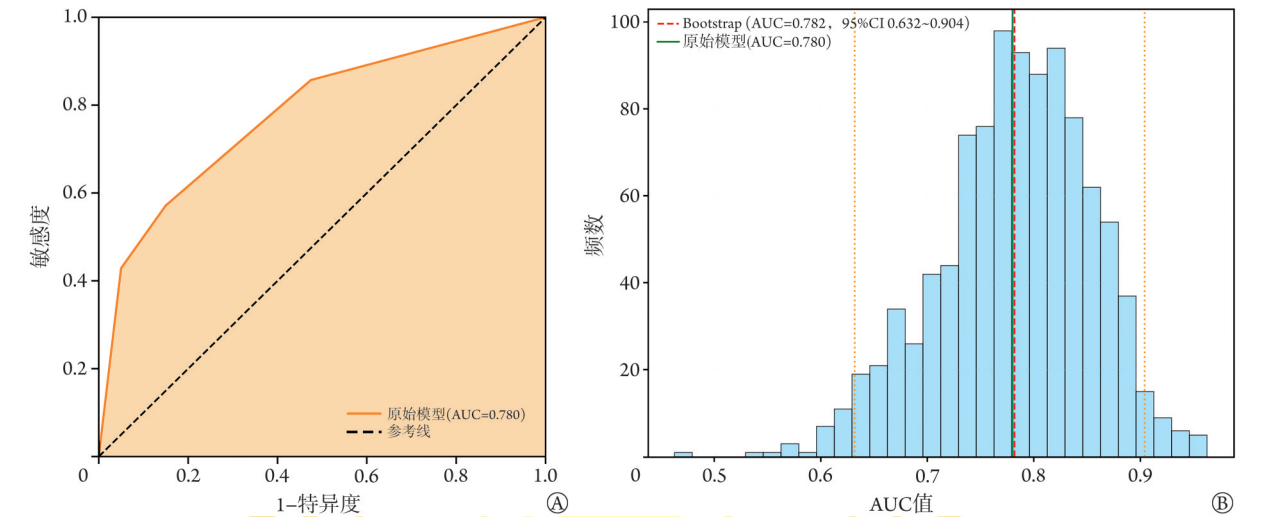


图2 CSP患者MTX治疗失败预测模型的判别效能与稳定性验证结果

Fig.2 Discriminative performance and stability validation results of the MTX treatment failure predictive model for CSP patients

A. 原始预测模型的ROC曲线；B. 1000次Bootstrap抽样的AUC值分布直方图，绿色实线示原始模型AUC值(0.780)，红色虚线示Bootstrap抽样的AUC均值(0.782)，橘色虚线示95%CI(0.632~0.904)。ROC. 受试者操作特征；AUC. 曲线下面积；CSP. 剖宫产瘢痕妊娠；MTX. 甲氨蝶呤

2.4.3 CSP患者MTX治疗的风险分层 依据回归方程计算出的Logit(P)值及对应的预测失败概率构建风险分层模型，即可将患者分为低危、中危和高危3个等级(表4)。

表4 CSP患者MTX治疗的风险分层

Tab.4 Risk stratification for MTX treatment in CSP patients

Jordans分型	胎芽状态	风险等级	预测治疗失败概率(%) ^a	实际失败率 ^b
I型	无或短(<4.0 mm)	低危	5.3	3.8%(1/26)
I型	长(≥4.0 mm)	中危	37.8	37.5%(3/8)
II型	无或短(<4.0 mm)	中危	22.8	18.8%(3/16)
II型	长(≥4.0 mm)	高危	76.4	80.0%(4/5)

^a预测失败概率由多元logistic回归模型计算得出；^b实际失败率表示为：%(该组别中失败例数/总例数)；CSP. 剖宫产瘢痕妊娠；MTX. 甲氨蝶呤

2.4.4 临床应用示例 例1(低危验证)：患者，34岁，G₄P₁，2004年剖宫产史。术前超声示Jordans I型，未见胎芽。代入预测模型：Jordans I型，无胎芽，预测治疗失败概率5.3%，属于低危组。实际治疗中，患者接受超声引导下局部MTX注射(75 mg)后血清β-hCG值逐渐下降，病灶逐渐吸收，无需手术干预，与模型预测结果一致。例2(高危验证)：患者，

40岁，G₃P₂，2005年及2012年两次剖宫产史。术前超声示Jordans II型，胎芽长约5.0 mm。代入预测模型：Jordans II型，胎芽≥4.0 mm，预测治疗失败概率76.4%，属于高危组。在实际治疗中，患者MTX治疗后反应不佳，因大量阴道出血行清宫术，与模型提示的高风险结果一致。[®]

两例患者的预测结果与实际治疗结局一致，有助于展示模型的临床应用方式。

2.5 术后早期血清β-hCG变化的探索性分析 基于可获得数据的探索性分析显示，术后2周药物治疗成功组与失败组间的血清β-hCG值下降百分比差异无统计学意义[0.633(0.200~0.800) vs. 0.476(0.200~0.800)， $P=0.784$]。

3 讨 论

CSP的诊疗策略较为丰富，涵盖手术干预、UAE及非手术药物治疗等，但目前针对不同分型和病情严重程度的理想诊疗策略尚无一致看法。手术干预和UAE能够迅速清除病灶并控制出血，但也存在手术创伤、费用较高及对卵巢功能可能产生影响等不足^[13]。对于血流动力学稳定而且具备生育意愿的早期孕囊型CSP患者来说，超声引导下局部注射

MTX, 具有微创且可保留子宫的优点, 已成为治疗孕囊型CSP的重要选择之一。但是其成功率(71%~83%^[7])存在一定的波动, 且治疗失败可能会引发严重出血, 须转为手术治疗甚至延误治疗时机。因此, 在治疗前识别MTX失败风险较高的患者并实施初步风险分层, 对于优化初始治疗决策具有重要的临床意义。

本研究发现, Jordans分型与局部MTX治疗结局关联密切。多因素logistic分析显示, Jordans II型患者治疗失败风险明显高于I型患者($OR=5.318$, $P=0.046$)。与国内常用的中华医学会2016年专家共识分型^[14]主要依据妊娠囊生长方向与子宫肌层厚度不同, Jordans分型基于“子宫腔线”与“浆膜线”的解剖关系, 可在一定程度上减少肌层厚度测量带来的主观差异, 具有客观、可重复性高的优势^[9]。本研究结果发现, 该分型体系不仅可用于CSP的形态学评估, 也具有一定的治疗失败风险预测价值。需要指出的是, 本研究未纳入Jordans III型CSP患者, 这与Yung等^[15]发现III型占比较低(8.3%)的结果相一致。III型CSP常伴随肌层严重缺损及胎盘植入, 出血风险较高, 临床实践中多优先选择手术干预。因此, 本研究结论主要适用于I型和II型CSP患者在考虑MTX治疗时的决策参考。

除解剖学分型外, 本研究还发现, 胎芽长度是影响MTX疗效的重要胚胎学指标。笔者未简单地采用“有无胎芽”的二分法, 而是针对存在胎芽的亚组, 通过ROC曲线分析探索并确定了胎芽长度 ≥ 4.0 mm与治疗失败明显相关($OR=10.893$), 提示胎芽长度可作为反映胚胎发育阶段的重要指标, 在MTX疗效评估中具有较高的临床价值。因此, 在条件允许的情况下, 准确测量胎芽长度有助于完善孕囊型CSP患者治疗前的风险评估与分层管理。

此外, 术前血清 β -hCG水平及孕囊平均直径并未纳入多因素logistic回归模型中, 但单因素分析结果显示, 它们均与MTX局部治疗失败明显相关(术前血清 β -hCG: $Z=2.602$, $P=0.009$; 孕囊平均直径: $Z=2.229$, $P=0.026$)。ROC曲线分析显示, 当 β -hCG $>46\ 514$ U/L时, $AUC=0.782$; 当孕囊直径 >1.9 cm时, $AUC=0.736$, 提示在无法准确测量胎芽或超声图像质量受限的情况下, 血清 β -hCG及孕囊大小仍可作为辅助参考指标, 用于初步评估MTX治疗风险。既往研究也发现, 高 β -hCG水平^[13,16]及较大孕囊直径^[11-13]与MTX治疗失败风险增加明显相关。然而, 可能源于其预测信息被更具代表性的胚胎学活性指标——胎芽长度所涵盖, 因此未纳入多因素logistic回归模型。

基于上述独立预测因素, 本研究构建了MTX治

疗失败的预测模型, 并采用Bootstrap(1000次抽样)进行内部验证。结果显示模型具备中等的判别力($AUC=0.780$), 且稳定性较好 [AUC 均值为0.782 (95%CI 0.632~0.904), AUC 中位数为0.788(0.740, 0.832)]。从临床应用角度来看, 该风险分层模型可为不同风险等级患者的初始治疗策略选择提供参考依据: 低危患者(Jordans I型+胎芽长度 <4.0 mm)可优先考虑局部MTX治疗, 中危患者(Jordans I型+胎芽长度 ≥ 4.0 mm或Jordans II型+胎芽长度 <4.0 mm)需加强随访监测并谨慎选择单一药物方案, 而高危患者(Jordans II型+胎芽长度 ≥ 4.0 mm)则应综合评估出血风险、生育意愿及医疗资源条件, 考虑更积极的初始干预策略。

本研究针对治疗后的指标进行探索性分析发现, 术后2周血清 β -hCG下降幅度在药物治疗成功组与失败组间差异无统计学意义, 提示单靠某一时点的血清 β -hCG下降比例难以准确预估最终结果, 这与先前报道的血清 β -hCG在用药后可能会出现短暂平台期的现象相一致^[17], 也凸显了在治疗前识别高危患者的重要性。同时, 对于MTX治疗后可能发生大量出血的高危人群, 也需给予重视。本研究中有4例MTX治疗后发生大量出血的患者, 均为Jordans II型、残余肌层明显变薄(最薄者仅0.9 mm), 且多数(3/4)存在 ≥ 2 次的宫腔手术史。Mu等^[18]同样提出, 残余肌层薄(≤ 2.9 mm)是MTX治疗失败的风险因素, 但鉴于本研究中大量出血病例数量较少, 相关结果仅作为风险提示, 未来仍需更大样本的研究进一步验证。

综上所述, Jordans分型和胎芽长度是超声引导下局部MTX治疗孕囊型CSP的独立预测因素。根据这两个指标构建的风险分层模型初步表现出指导个体化治疗的潜力, 给CSP的个体化管理提供了可供参考的循证依据。但本研究仍存在以下局限性: 样本量比较小且治疗失败的病例数有限($n=14$), 导致统计检验效力不足, 多因素分析中 OR 值的95%CI范围很宽, 结果非常不确定, 须对其效应强度的估计持审慎态度; 作为单中心回顾性研究, 选择偏倚及信息偏倚难以避免, 且长达10年的研究周期内诊疗技术与术者经验的变化可能对疗效评估产生潜在影响。此外, 本研究缺少外部验证, 且模型中“长胎芽”的界定值系基于本组数据探索, 可能会高估模型的判别效能。因此, 本研究属于探索性研究, 其结论与风险分层框架亟需通过大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证。

【参考文献】

- [1] 班艳丽, 赵颖, 李桦, 等. 剖宫产子宫瘢痕妊娠实用临床分型

- 诊治专家共识[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(11): 1-10.
- [2] 邹杰, 鲁梦寒, 关铮, 等. 163例特殊部位异位妊娠的诊治分析[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(5): 404-408.
- [3] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Miller R, Gyamfi-Bannerman C, *et al.* Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(3): B9-B20.
- [4] Kłobuszewski B, Szmygin M, Nieoczym K, *et al.* Advances in treating cesarean scar pregnancy: a comprehensive review of techniques, clinical outcomes, and fertility preservation[J]. *Med Sci Monit*, 2024, 30: e943550.
- [5] Gulino FA, Ettore C, Ettore G. A review on management of caesarean scar pregnancy[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2021, 33(5): 400-404.
- [6] Liu JL, Liang ZH, Cui B, *et al.* Impact of uterine artery embolization on ovarian function and pregnancy outcome after uterine-fibroids treatment: a prospective study[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(15): 2551-2559.
- [7] Noël L, Chantraine F. Methotrexate for CSPs[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2023, 89: 102364.
- [8] Rouvalis A, Vlastarakos P, Daskalakis G, *et al.* Cesarean scar pregnancy: single dose of intrasac ultrasound-guided methotrexate injection seems to be a safe option for treatment[J]. *Ultrasound Int Open*, 2023, 9(1): E18-E25.
- [9] Jordans IPM, Verberkt C, de Leeuw RA, *et al.* Definition and sonographic reporting system for cesarean scar pregnancy in early gestation: modified Delphi method[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 59(4): 437-449.
- [10] Mitsui T, Mishima S, Ohira A, *et al.* hCG values and gestational sac size as indicators of successful systemic methotrexate treatment in cesarean scar pregnancy[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(3): 454-457.
- [11] Dior UP, Palma-Dias R, Reidy KL, *et al.* Cesarean scar pregnancies: incidence and factors associated with conversion to surgery from medical management[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(5): 919-927.
- [12] Stabile G, Vona L, Carlucci S, *et al.* Conservative treatment of cesarean scar pregnancy with the combination of methotrexate and mifepristone: a systematic review[J]. *Womens Health (Lond)*, 2024, 20: 17455057241290424.
- [13] Marzec MT, Łakoma A, Marzec WZ, *et al.* Systematic review on cesarean scar pregnancy (CSP) diagnosis, treatment and management[J]. *Qual Sport*, 2024, 20: 53983.
- [14] 金力, 陈蔚琳, 周应芳. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(1): 5-9.
- [15] Yung KK, Lee LLL, Choy KW, *et al.* Treatment outcomes of cesarean scar pregnancy under a novel classification system: a retrospective cohort study[J]. *J Ultrasound Med*, 2024, 43(8): 1421-1433.
- [16] Wang M, Yang Z, Li Y, *et al.* Conservative management of cesarean scar pregnancies: a prospective randomized controlled trial at a single center[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18972-18980.
- [17] 栗嘉楠, 徐虹, 刘勤, 等. 超声引导下局部注射氨甲蝶呤治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效及其预测研究[J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(11): 1212-1217, 1223.
- [18] Mu L, Weng H, Dong Y. Analysis of risk factors for patients with cesarean scar pregnancy treated with methotrexate combined with suction curettage[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308(3): 913-918.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®