

甲氨蝶呤联合米非司酮成功治疗 宫颈管妊娠一例

陈璐, 孔祥

扬州大学医学院, 江苏 扬州
Email: 1179756519@qq.com, yzqx@sina.com

收稿日期: 2021年3月7日; 录用日期: 2021年4月7日; 发布日期: 2021年4月14日

摘要

宫颈管妊娠是一种极罕见的异位妊娠类型, 大多数患者因症状不典型, 早期难以诊断, 采取了不恰当的处理措施, 导致致命性出血、子宫切除等严重后果。宫颈管妊娠一旦确诊, 需要根据患者的实际情况以及患者的意愿, 谨慎选择治疗方案。最近在临床中发现一例宫颈管妊娠。经保守治疗后, 患者好转出院。现将病例报道如下。

关键词

宫颈异位妊娠, 甲氨蝶呤, 米非司酮

Methotrexate Combined with Mifepristone in the Treatment of Cervical Canal Pregnancy: A Case Report

Lu Chen, Xiang Kong

The Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu
Email: 1179756519@qq.com, yzqx@sina.com

Received: Mar. 7th, 2021; accepted: Apr. 7th, 2021; published: Apr. 14th, 2021

Abstract

Cervical pregnancy is a very rare type of ectopic pregnancy. Due to the atypical symptoms and difficulty in early diagnosis, most patients take inappropriate treatment measures, resulting in the

occurrence of fatal bleeding, hysterectomy and other serious consequences. Once the cervical pregnancy is diagnosed, it is necessary to carefully choose the treatment plan according to the actual situation and the wishes of the patients. Recently, a case of cervical pregnancy was found in clinic. After conservative treatment, the patient was improved and discharged from the hospital. The case is reported as follows.

Keywords

Cervical Pregnancy, Methotrexate, Mifepristone

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

宫颈管妊娠, 是一种极罕见的异位妊娠类型, 系受精卵种植于主要由纤维组织构成的宫颈粘膜内, 位置低于宫颈组织学内口[1], 发病率约为 1/8000 [2], 一般妊娠至 6~8 周[3], 孕妇大都会出现无痛性阴道出血症状, 严重时会出现致命性出血。一名初产妇停经 40 天, 因出现无痛性阴道少量出血入院, 经阴道超声诊断后, 采取甲氨蝶呤肌肉注射联合米非司酮口服辅助杀胚, 保守治疗成功, 人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平显著下降, 好转后出院。本病例旨在描述应用甲氨蝶呤联合米非司酮保守治疗宫颈妊娠的有效方法。

2. 病例报告

患者 27 岁, 因停经 37 天, 出现无痛性阴道少量出血, 于 2020 年 10 月 27 日于某医院就诊。10 月 29 日查人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)水平为 25,310 mIU/ml, 孕酮 14.60 ng/ml。经阴道三维彩超检查示子宫后位, 大小约 53*49*49 mm, 形态正常, 内膜居中, 厚约 13 mm。宫颈管内见一孕囊样回声, 大小约 8*6 mm, 形态规则, 境界清, 内见卵黄囊样结构, CDFI: 周边见血流信号, 双侧卵巢可见。提示宫颈管妊娠, 子宫增大(见图 1 所示)。2020 年 10 月 30 日患者因再次出现无痛性阴道少量流血, 色鲜红, 来医院就诊。妇科检查见外阴发育正常, 已婚经产式, 阴道有积血, 宫颈肥大, I°糜烂, 无举痛, 无接触性出血。根据病人的症状、体征和辅助检查, 诊断宫颈管妊娠流产。

向患者详细交代宫颈妊娠可能导致的严重后果, 同时告知患者及其家属相关的治疗方案, 包括保守或手术治疗, 并告知相关治疗方案利弊。鉴于患者年纪尚轻、没有生育, 同时结合患者入院时生命体征正常, 在患者及其家属明确病情并同意治疗方案后, 决定采取保守治疗方案: 甲氨蝶呤(MTX) 75 mg 肌肉注射联合米非司酮口服辅助杀胚治疗, 并同时动态观察患者阴道出血情况和 β -hCG 水平变化。经过三天的治疗, 患者阴道排出血块且出血量逐渐减少, β -hCG 水平在 48 小时内由 3376 mIU/L 下降到 622 mIU/L, 且复查 B 超未见宫颈管内孕囊。在接受治疗后的第五天, 患者阴道出血明显减少, 符合出院标准, 予以出院。嘱患者出院后每周门诊复查 hCG 和 B 超。

3. 讨论

3.1. 发病因素

子宫颈妊娠的发病原因常有以下几个因素: 1) 受精卵因素: 受精卵形成后移动速度过快, 下移至宫颈管才具备成熟的种植能力, 从而在宫颈管种植分裂, 形成宫颈管妊娠。2) 内膜因素: 因过频或不当



Figure 1. Pregnancy sac in cervical canal

图 1. 宫颈管内妊娠囊

的宫腔操作, 如刮宫、剖宫产、放置宫内节育器等, 造成子宫内膜的损伤、瘢痕形成, 或受精卵形成后子宫内膜尚未完全成熟, 均会造成受精卵不易种植于内膜正常位置, 不断下移, 最终形成宫颈管妊娠。

3) 宫腔变形: 子宫畸形、发育不良、子宫肌瘤等因素造成宫腔变形, 受精卵同样不易种植。因此, 宫颈妊娠的发生常包含吸烟史、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)史、刮宫史、剖腹产史、使用宫内节育器等危险因素。近年来, 由于辅助生殖技术的发展, 以及宫内节育器的使用更加普及, 宫颈妊娠的发病率明显提高[3][4]。宫颈管妊娠预防重点在于第一级预防, 临床医生在进行产检时, 需要详细询问产妇是否存在上述危险因素, 对孕产妇进行详细的健康教育, 提高孕妇对宫颈管妊娠的认知, 尽量避免暴露于危险因素, 从根本上预防宫颈管妊娠的发生。第二级预防重点在于对宫颈管妊娠的“三早”措施, 对于存在高危因素的孕妇要进行严密的追踪检查, 对处于宫颈管妊娠临床前期的孕妇争取做到早发现、早诊断、早治疗。第三级预防重点在于结合患者状况, 为已明确诊断的孕妇选择合适的治疗措施, 包括保守治疗和非保守治疗, 防止出现致命性出血, 尽力保留患者生育能力。

3.2. 临床表现和诊断标准

宫颈管妊娠于 1817 年首次被 Everard Home [4]描述。自然流产过程中, 绒毛组织与蜕膜剥离时, 大量血窦开放, 出现阴道流血, 子宫肌纤维的收缩和缩复作用可以使剥离面缩小, 血窦关闭, 从而达到止血的效果。由于宫颈管主要成分为纤维组织, 平滑肌组织占比较少, 收缩力薄弱, 不能有效止血, 故宫颈管妊娠造成的阴道出血症状常较重。若孕期不能及时诊断宫颈管妊娠并及时给予合适干预措施, 或误诊为难免流产轻易进行刮宫处理, 易发展成大出血导致子宫切除, 生育能力丧失, 甚至危及生命。

因早期症状常表现为无痛性阴道流血, 缺乏特异性, 故宫颈管妊娠的早期诊断常较困难。宫颈管妊娠的诊断标准[4]为: 1) 胎盘附着处存在宫颈腺体。2) 胎盘的全部或部分与宫颈附着紧密。3) 子宫大小正常, 宫腔内未发现任何妊娠产物。4) 妊娠产物位于宫颈管内。5) 临床体征: 无痛性阴道流血、子宫颈膨大变软等。6) B 超下表现: 宫颈增大、子宫增大小于孕周、宫腔内弥漫性无定形的回声、宫腔内未发现妊娠产物。

3.3. 鉴别诊断

宫颈管妊娠常易误诊为难免流产。难免流产有时同样可见宫颈管的膨大, 是已流产的胚胎组织或羊膜囊嵌顿于宫颈管内所致。由于难免流产发生时妊娠产物已部分或全部脱离宫腔, 子宫大小有时会略小于孕周。难免流产常发生于先兆流产的基础上, 阴道流血流液的同时常伴阵发性下腹痛。超声检查对区别两者有价值, 经阴道超声显示的“滑动征”[4]可以较好地鉴别宫颈管妊娠和难免流产。“滑动征”是指在行阴道超声检查时, 阴道内探头轻轻按压宫颈管内妊娠囊, 流产患者的妊娠囊会向宫颈内口方向滑动, 而由于胎盘附着于宫颈管内, 宫颈管妊娠不会出现这种征象。

3.4. 治疗和预后

全子宫切除是宫颈管妊娠的传统治疗方案。由于既往 B 超技术不发达, 宫颈管妊娠常因难以早期诊断而延误治疗。但全子宫切除不是预防性切除, 往往是在对宫颈管内妊娠诊断不明确行刮宫术时造成大出血的情况下, 为了保全患者生命而采取的治疗措施。由于全子宫切除会造成生育功能永久丧失, 对患者生理和心理上都会产生极大不良影响, 再加上近年来通过 B 型超声早期诊断宫颈管妊娠水平的提升, 因宫颈管妊娠的大出血导致子宫切除的概率逐渐下降, 由 1979 年前的 89.5% 下降到 1994 年的 21.7% [5], 宫颈管妊娠保守治疗成功率呈逐渐上升趋势。保守治疗的最终目的是为了保留患者子宫, 从而达到治愈宫颈管妊娠的目的。妊娠未满 8 周、无胎儿心脏活动、 β -hCG 较低的宫颈妊娠更适合保守治疗, 治疗效果也更佳[3] [4]。孕龄越大, 则孕囊越大, 周围血供也会越丰富, 则流产过程中出血症状会比小孕龄的更加严重, 发生致命性大出血可能性会更大。保守治疗的主要措施有: 1) 全身性或局部应用 MTX。2) 米非司酮。3) 内窥镜治疗: 宫腔镜直视下的胚胎组织切除或吸取术等。4) 介入治疗: 主要为导管动脉栓塞术, 必须栓塞双侧的子宫动脉, 既是大出血的预防方法, 也是控制方法[6]。

有文献数据表明, 在已报告的病例中, 约有 70% 因大量失血需要切除子宫。这其中, 孕产妇的死亡率为 0%~6% [4]。宫颈妊娠早期诊断的同时进行早期保守治疗, 避免子宫切除率可达到 91% [5]。

此病例中患者采取 MTX 肌肉注射联合米非司酮口服辅助杀胚的治疗方法。MTX 为化疗药物, 使用 MTX 治疗宫颈妊娠是利用了滋养细胞对 MTX 的高度敏感性。滋养细胞的增生受到 MTX 的抑制, 绒毛组织变性坏死, 则绒毛组织脱落时血窦的开放减少, 出血量也变少, 降低了刮宫时大出血导致子宫切除或危及生命的可能性[6]。但 MTX 作为化疗药物, 副作用不可避免, 如损伤粘膜、抑制骨髓功能导致造血异常、损害肝肾功能等[7]。米非司酮为一种强烈的孕激素拮抗剂, 竞争性结合孕酮受体, 促进绒毛合体滋养细胞、腺上皮细胞凋亡, 阻碍蜕膜和滋养层细胞的发育, 引发胚胎、滋养细胞变性坏死, 从宫颈管壁分离、脱落, 甚至吸收, 有杀胚作用, 此外米非司酮还可以降解宫颈的纤维组织, 杀胚作用联合降解作用可以减少刮宫时的组织损伤, 减少出血[6] [7]。刘菁[7]等人的研究已发现 MTX 联合米非司酮可以强化对滋养细胞的毒性作用, 增加杀胚有效率。

本病例提示甲氨蝶呤联合米非司酮是宫颈管妊娠保守治疗的有效方式, 但选择保守治疗需要谨慎。本病例患者保守治疗成功的因素: 1) 早期诊断: 入院治疗时, 患者仅停经 40 天, 未满 8 周, 且 B 超未见胎儿心管搏动, 更适合保守治疗。本例患者停经 40 天, 孕龄较小, 是其保守治疗效果佳的重要因素之一。2) 诊断明确: 本病例患者呈无痛性阴道出血, 同时结合 B 超检查明确了妊娠囊的位置, 故易与难免流产相鉴别。3) 本病例患者对 MTX 敏感性较好, 且副作用较小。4) MTX 肌肉注射联合口服米非司酮辅助杀胚治疗的同时, 患者每日规律使用氨甲环酸止血治疗。5) 医患之间良好的沟通: 临床医生向患者详细交代宫颈管妊娠的后果, 以及各种治疗方案的利弊, 让患者在对疾病有一定认知的情况下选择合适自己的治疗方案。

同意书

本病例报告已获得患者本人知情同意。

参考文献

- [1] Han, J.Y., Kim, H., Kim, S.W., Ku, S.-Y., Suh, C.S. and Kim, S.H. (2020) Use of Haemostatic Gel in the Management of Cervical Pregnancy: A Case Report. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, **26**, 167-170. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1824270>
- [2] Stabile, G., Mangino, F.P., Romano, F., Zinicola, G. and Ricci, G. (2020) Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route. *Medicina*, **56**, 293. <https://doi.org/10.3390/medicina56060293>

- [3] 王含必. 宫颈妊娠的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 1999(5): 3-5.
- [4] Hosni, M.M., Herath, R.P. and Rashid, M. (2014) Diagnostic and Therapeutic Dilemmas of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **69**, 261-276. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000062>
- [5] Kung, F.T. and Chang, S.Y. (1999) Efficacy of Methotrexate Treatment in Viable and Nonviable Cervical Pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **181**, 1438-1444. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70389-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70389-3)
- [6] 胡琢瑛, 卞度宏. 宫颈妊娠的保守治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2006(4): 202-204.
- [7] 刘菁, 王跃莲, 赵丽, 谷霞. 米非司酮辅助甲氨蝶呤保守治疗宫颈妊娠的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2006(4): 225-226.