

双胎之一葡萄胎 16 周成功引产阴道分娩一例

蒋诗阳, 彭 萍, 刘欣燕

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇产科, 北京 100730

通信作者: 彭 萍 电话: 010-69156208, E-mail: pengping2164@sina.com

【摘要】葡萄胎是一种良性妊娠滋养细胞疾病。双胎之一葡萄胎极为罕见, 其诊断通常较晚, 并常由于严重的阴道出血或其他并发症导致妊娠终止, 但关于双胎之一葡萄胎终止妊娠方式的选择尚无明确指南。本文报道一例双胎之一葡萄胎 16 周引产阴道分娩病例, 分析其诊断、处理原则及分娩方式选择。

【关键词】葡萄胎; 双胎妊娠; 引产

【中图分类号】R715.2 **【文献标志码】**B **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0309-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20170229

Successful Labor Induction and Vaginal Delivery of Twin Pregnancy with Hydatidiform Mole and a Coexistent Fetus at 16 Weeks of Gestation: A Case Report

JIANG Shi-Yang, PENG Ping, LIU Xin-Yan

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: PENG Ping Tel: 86-10-69156208, E-mail: pengping2164@sina.com

【Abstract】Hydatidiform mole is a benign gestational trophoblastic disease. Twin pregnancy with hydatidiform mole and a coexistent fetus is extremely rare. The diagnosis is usually delayed and the pregnancy is often terminated due to severe vaginal bleeding or other complications. There are few guidelines for termination methods. Here we report a case of successful labor induction and vaginal delivery of twin pregnancy with hydatidiform mole and a coexistent fetus at 16 weeks of gestation. The diagnosis, treatment principles, and termination methods are discussed.

【Key words】hydatidiform mole; twin pregnancy; induction

Med J PUMCH, 2020,11(3):309-313

1 病历简介

患者女性, 36 岁, 孕 3 产 1, 因“宫内孕 16 周, 双胎, 发现双胎之一葡萄胎 (hydatidiform mole and coexisting fetus, HMCf) 6 周”于 2016 年 12 月 26 日

收住北京协和医院妇产科。患者平素月经规律 (5/30 d), 量中, 无痛经, 末次月经为 2016 年 9 月 5 日。停经 5 周时超声提示宫内双胎 (图 1); 停经 7 周超声提示双胎之一为单活胎, 另一胎似妊娠囊样回声, 未见胎心胎芽; 停经 8 周起有恶心呕吐等早孕反应, 停经 10~12 周超声提示双胎之一正常发育, 另

一胎混合回声团逐渐增大，可疑葡萄胎。早孕反应加重，每日呕吐 3~4 次胃内容物，否认停经后腹痛、阴道出血等不适。停经 12 周超声显示宫内妊娠囊 6.7 cm×7.4 cm×3.4 cm，内见成形胎儿，头臀长 6.0 cm，可见胎心搏动，妊娠囊旁另见混合回声 10.0 cm×9.0 cm×3.9 cm，形态规则，边界清，内见蜂窝状小无回声（图 2）。彩色多普勒血流显像未见明确血流信号。双附件未见异常。停经 14 周盆腔 MRI 提示子宫腔见妊娠囊，内见胎儿影，其左下方呈现巨大异常信号，妊娠囊与异常信号间界限较清晰（图 3）。血清人绒毛膜促性腺激素（ β -human chorionic gonadotropin, β -hCG）608 390.0 mIU/ml。

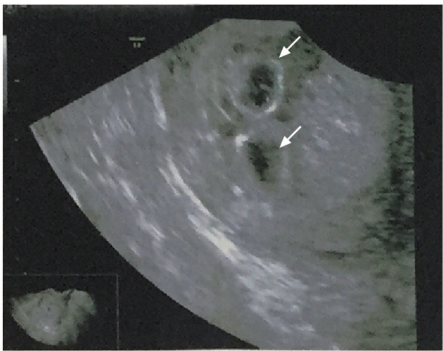


图 1 孕 5 周时超声可见宫内两个孕囊（箭头）

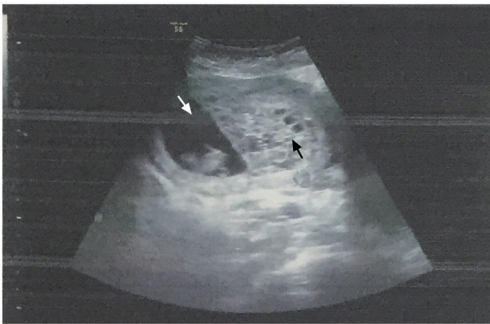


图 2 孕 10 周时超声可见宫内妊娠囊（白色箭头）及葡萄胎组织（黑色箭头）

既往史及婚育史：2005 年药物流产，2008 年 10 月因胎儿脐带绕颈足月剖宫产一子，后再婚并发生本次妊娠，配偶及子体健。妇科查体：宫底脐下 2 指，软，无宫缩。

入院后与患者及家属充分沟通，血清 β -hCG 大于 60 万 mIU/ml，考虑预后较差，患者及家属要求终止妊娠。2016 年 12 月 28 日起口服米非司酮 50 mg×2 次/d，服用 2 d，第 3 天口服米索前列醇 0.6 mg 引产，每 2~3 h 阴道后穹窿予米索前列醇 0.2 mg，共



图 3 孕 14 周时盆腔 MRI 可见胎儿影（白色箭头）及葡萄胎组织异常信号（黑色箭头）

予 4 次，调整宫缩。服药 12 h 后出现规律宫缩，1 h 后排出大小不等水泡样组织，随后自然破水，胎儿娩出后行清宫术，术中钳夹出胎盘大小约 10 cm×8 cm，胎盘母体面可见较多水泡样组织，与正常胎盘组织分界较清，吸出水泡样组织约 100 g（图 4），术中出血约 200 ml。术后第 4 天出院时，血 β -hCG 38 449 mIU/ml。病理回报：胎儿身长 20.5 cm，未见明显畸形；胎盘一个及水泡样物，总大小 22 cm×17 cm×5 cm，其中部分呈正常胎盘，部分呈水泡样物。镜下见葡萄胎，滋养细胞中度增生（图 5），符合妊娠合并葡萄胎。葡萄胎组织免疫组化 p57（+）。

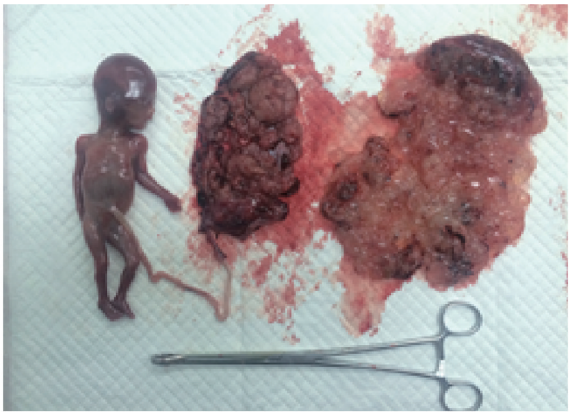


图 4 清宫术后见正常发育胎儿（左）、正常胎盘（中）及葡萄胎组织（右）

患者出院后无不规则阴道出血，定期随诊，每周查血清 β -hCG，术后 4 个月降至正常，术后 40 周内随访结果见图 6。术后 2 周盆腔检查子宫如孕 7 周大小、质软，双附件区未及包块。术后 6 周月经复潮。12 周后复查超声提示子宫大小为 6.9 cm×8.1 cm×6.1 cm，肌层回声欠均，内可见血管扩张，双附件区未见明显异常。胸部 X 线未见明显异常。门诊随诊

至 2019 年 4 月 7 日，血清 β -hCG 未见异常。

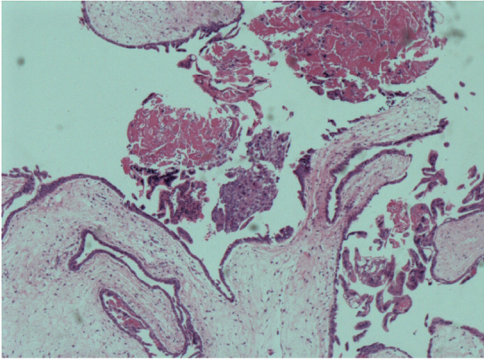


图 5 术后病理 HE 染色后见葡萄胎，滋养细胞中度增生

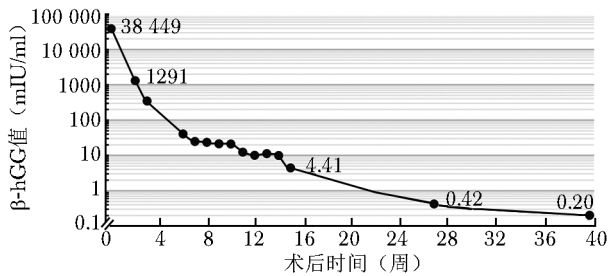


图 6 患者术后血清 β -hCG 水平
 β -hCG：人绒毛膜促性腺激素

2 讨论

2.1 双胎之一葡萄胎的诊断

葡萄胎是一种良性妊娠滋养细胞疾病 (gestational trophoblastic disease, GTD)，根据组织病理学和遗传学起源不同可分为完全性葡萄胎 (complete hydatidiform mole, CHM) 和部分性葡萄胎 (partial hydatidiform mole, PHM)。HMCF 极为罕见，发生率约为 (0.5~1) / 100 万^[1]。其本质是双胎妊娠的一种，其中一枚受精卵为正常卵子与精子结合形成二倍体受精卵；另一枚可能为空卵与精子结合形成二倍体 CHM，即完全性葡萄胎合并妊娠 (complete hydatidiform mole and coexisting fetus, CHMCF)，更为罕见的情况下为正常卵子与双精子结合形成三倍体 PHM，即部分性葡萄胎合并妊娠 (partial hydatidiform mole and coexisting fetus, PHMCF)。葡萄胎的临床表现为：停经后不规则阴道出血、子宫异常增大、血清 β -hCG 水平异常升高、超声检查可见典型葡萄胎影像。与单纯葡萄胎相比，HMCF 患者的子宫更大，血清 β -hCG 水平更高，还可出现妊娠剧吐、先兆子

痫、甲状腺功能亢进等并发症^[1]，发生持续性 GTD 的概率亦更高^[2]。HMCF 的诊断一般较晚，有研究提示其诊断时患者的中位孕周较 CHM 患者大 2 周，孕妇常在妊娠 24 周之前由于严重的阴道出血或其他并发症导致妊娠终止，部分患者可将葡萄胎维持至 24 周以上，但发生晚孕期出血及早产的概率较高^[1,3]。

HMCF 诊断的主要辅助检查包括血清 β -hCG 检测、超声、MRI、遗传学及病理学检查。除 HMCF 外，PHM 也可能出现胎儿组织和葡萄胎成分共同存在的情况。HMCF 中胎儿为发育正常的二倍体，有成活的可能，但 PHM 中胎儿成分与葡萄胎成分相同，多为三倍体，常存在多种畸形并很难存活，一旦明确诊断应尽早终止妊娠。由于二者的临床处理及预后不同，鉴别诊断尤为重要。HMCF 中的超声常提示宫腔内除葡萄胎特征组织外还有一个与孕周相符、无结构异常的活胎及正常胎盘，当二者分界清晰时支持 HMCF 诊断^[4]。PHM 和胎儿成分并存的中孕期超声常显示一些三倍体胎儿的特征，如对称性胎儿生长受限、各种结构畸形等。早孕期超声见到两个孕囊对于 HMCF 具有支持意义，但胎儿结构异常在早孕期尚不能辨认，若发生早期胚胎停育也有可能混淆诊断^[5]。MRI 亦是 HMCF 鉴别诊断的有效手段，中孕期 MRI 所见正常胎盘与葡萄胎组织不连续、界限清晰可排除 PHM 诊断^[6]，对胎盘间充质水肿的鉴别亦有较好特异性。此外，MRI 还可评估葡萄胎组织是否对子宫肌层有所侵犯，从而指导临床决策。在影像学检查难以鉴别时，则应进行胎儿及胎盘的遗传学检查。正常胎盘组织为双亲来源二倍体，而 PHM 的核型一般为三倍体，其来源为双精子受精，即父系二倍体、母系单倍体。可通过羊膜腔穿刺或绒毛膜活检在葡萄胎成分和正常胎盘取材，进行染色体核型分析，或通过荧光标记的原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术分析妊娠物的遗传学来源^[7-8]。若胎盘染色体核型分析为三倍体，则为 PHM，应及时终止妊娠；若胎盘染色体核型分析为二倍体，则为 HMCF，是否继续妊娠需采取个体化原则。

术后病理学检查也是胎儿与葡萄胎成分并存时的重要鉴别诊断依据。CHM 病理学表现为全部胎盘绒毛变性、肿胀、无正常绒毛结构，也无胚胎及脐带、羊膜等胎儿附属物。PHM 表现为胎盘部分绒毛变性肿胀，但仍可见部分正常绒毛组织，或伴有胚胎成分存在。p57 是父源印记抑制基因，缺乏母源基因时 p57 无

法表达或含量极低。因此在对葡萄胎组织进行 p57 免疫组化染色时,除极少数情况外,CHM 组织呈阴性表达,而在 PHM 组织则呈阳性表达。

本例患者拒绝做遗传学检查,但根据该患者影像学及病理学检查考虑诊断为双胎之一 PHM,证据包括:(1)早孕期超声可见两个妊娠囊,提示双胎妊娠;(2)MRI 示妊娠囊位于宫腔上段,胎盘位于宫底,而葡萄胎组织位于宫腔下段,二者间可见分界,考虑胎儿胎盘与葡萄胎组织不相连;(3)胎儿病理检查未见明显异常,提示胎儿可能为二倍体核型正常发育;(4)术后病理葡萄胎组织免疫组化 p57 阳性,提示葡萄胎组织为 PHM。

2.2 双胎之一葡萄胎的处理

2.2.1 HMCf 是否需终止妊娠?

在 HMCf 活产病例中,胎儿通常是健康的。部分患者还存在高龄、应用辅助生殖技术等情况,妊娠困难、胎儿珍贵^[9]。因此,只要不出现严重的产妇并发症,有强烈生育愿望患者可考虑在密切监护下继续妊娠。期待治疗的患者中活产率约为 40%~60%^[1,3],且有较大型病例系列研究表明,在早孕期即终止妊娠的病例与持续至中孕期及以上病例发生持续性 GTD 的概率并无明显差异^[1],但选择期待治疗前需向患者及家属充分交代风险。影响期待治疗者妊娠结局的主要并发症为流产、胎死宫内、孕期阴道出血,肿瘤旁分泌导致的内分泌紊乱如妊娠高血压综合征、HELLP 综合征、甲状腺毒症以及罕见的妊娠期间滋养细胞肿瘤转移等,出现严重并发症时有切除子宫可能,甚至危及生命。期待治疗需通过羊水穿刺及绒毛活检以明确胎儿是否有染色体异常,孕期可通过详细的超声检查明确胎儿有无解剖结构异常,特别注意排除胎儿死亡、胎盘后血肿及其他胎盘异常等潜在并发症。对于继续妊娠的处理尚无明确的循证医学指南,孕期应密切监测葡萄胎组织增长情况及血清 β -hCG 水平。有研究表明,期待治疗并最终获得活产的患者在妊娠期间血清 β -hCG 水平可出现下降趋势或保持稳定水平^[2]。葡萄胎体积持续增加、血清 β -hCG 水平明显上升均提示预后不良,应适时终止妊娠。若患者合并有严重并发症,则需立即终止妊娠。本病例中,患者呕吐剧烈,葡萄胎组织增大迅速,血清 β -hCG 进行性升高至 60 万 mIU/ml 以上,继续妊娠预后不佳,故建议终止妊娠。

2.2.2 HMCf 如何终止妊娠?

关于妊娠合并葡萄胎终止妊娠方式的选择尚无明确指南,需结合患者孕周、子宫大小、并发症的严重

程度等综合决策。早孕期一般选择负压吸引清宫术。中孕期孕周较大的病例大多选择剖宫取胚术^[10]。晚孕期的分娩方式推荐剖宫产术,主要原因为妊娠合并葡萄胎的葡萄胎状胎盘常位于子宫下段,阴道流血风险较大,加之阴道分娩时间不易控制,且阴道分娩宫腔压力高,葡萄胎组织易侵入子宫肌层、发生远处转移。对于妊娠合并 GTD 伴前置胎盘或胎盘植入等出血风险较高的患者,有学者建议先采取包括球囊阻塞术或介入治疗后再终止妊娠^[11]。选择中孕期终止妊娠的方式最为困难,原因包括:(1)如采取药物引产,对于子宫损伤较小,但存在因宫腔压力增加而易发生葡萄胎组织侵袭的风险,CHMCF 肿瘤负荷大时还可出现滋养细胞栓塞^[3];(2)若采取清宫术,由于中孕期胎儿已有骨骼形成,碎胎钳刮术中胎儿碎骨可能对宫颈造成损伤,引起难以处理的出血;(3)若采取剖宫取胚术,可短时间内终止妊娠,但存在与再次妊娠相关的远期并发症,部分患者难以接受。对于 PHMCF,有 3 例双胎或三胎之一 PHM 的个案报道,分别于孕 14 周、16 周、17 周行依沙吖啶药物引产^[12-14],3 例均在术后 2~4 周内出现血清 β -hCG 再次升高并发现肺转移,患者均接受了化疗。由于报道数量较少,无法对患者其他临床特征进行比较,不足以否定药物引产在妊娠合并葡萄胎临床治疗中的应用。本病例中,结合患者孕周、子宫大小,考虑胎儿已成型,碎胎困难,且患者仍有再生育要求,为减少对子宫的损伤,选择米非司酮+米索前列醇药物引产终止妊娠,过程顺利,未出现大出血、肺栓塞等并发症。术后严密随访,未出现葡萄胎组织侵入子宫肌层或远处转移,血清 β -hCG 于妊娠终止 4 个月后降至正常,此后随访 3 年,未出现持续性 GTD。

妊娠合并葡萄胎在临床上罕见,尚缺乏对其诊断、治疗的临床规范或指南。诊疗过程中应仔细评估患者情况,进行产前诊断评估胎儿存活的可能,并与患者充分沟通,遵循个体化原则选择治疗方案。此外,治疗期间应警惕各种可能的并发症,妊娠终止后进行血清学及影像学密切随访。

参 考 文 献

- [1] Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin [J]. *Lancet*, 2002, 359: 2165-2166.
- [2] Niemann I, Sunde L, Peterson LK. Evaluation of the risk of

- persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197: 451-455.
- [3] Lin LH, Maestú I, Braga A, et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: a retrospective multicenter cohort and literature review [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145: 88-95.
- [4] Kutuk MS, Ozgun MT, Dolanbay M, et al. Sonographic findings and perinatal outcome of multiple pregnancies associating a complete hydatidiform mole and a live fetus: a case series [J]. *J Clin Ultrasound*, 2014, 42: 465-471.
- [5] 张爱青, 魏瑗, 张春妤, 等. 双胎之一完全性葡萄胎产前超声特征与临床结局对照分析 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2016, 08: 603-608.
- [6] Himoto Y, Kido A, Minamiguchi S, et al. Prenatal differential diagnosis of complete hydatidiform mole with a twin live fetus and placental mesenchymal dysplasia by magnetic resonance imaging [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40: 1894-1900.
- [7] 戚庆伟, 向阳, 郝娜, 等. 双胎之一完全性葡萄胎的产前诊断及处理 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 10: 6-9.
- [8] Uemura N, Takai Y, Mikami Y, et al. Molecular cytogenetic analysis of a hydatidiform mole with coexistent fetus: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13: 256.
- [9] Nobuhara I, Harada N, Haruta N, et al. Multiple metastatic gestational trophoblastic disease after a twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus, following assisted reproductive technology: case report and literature review [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57: 588-593.
- [10] 祝洪澜, 李艺, 刘国莉, 等. 34 例双胎妊娠完全性葡萄胎与正常胎儿共存临床特征的荟萃分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 06: 523-527.
- [11] Klatt TE, Franciosi RA, Cruikshank DP. Normal fetus with a twin presenting as both a complete hydatidiform mole and placenta previa [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 527-530.
- [12] Kim CH, Kim YH, Kim JW, et al. Triplet pregnancy with partial hydatidiform mole coexisting with two fetuses: A case report [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008, 34: 641-644.
- [13] Zhou X, Chen Y, Li Y, Duan Z. Partial hydatidiform mole progression into invasive mole with lung metastasis following in vitro fertilization [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3: 659-661.
- [14] Wang Y, Qian H, Wang J. Medical termination of a partial hydatidiform mole and coexisting fetus during the second trimester: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10: 3625-3628.
- (收稿日期: 2017-11-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊官方微信公众公众号已实现稿件进度查询、整刊阅读及在线订阅功能

为方便作者查询, 关注本刊官方微信公众公众号“xieheyixue”, 可在“微期刊”中进行文献检索及稿件查询, 作者输入稿号即可实时了解自己的稿件进程。

微信公众公众号将我刊各栏目进行了系统归类, 读者朋友可在“微特色”中的相应栏目阅读文献、聆听作者“有声略读”以及权威专家的视频讲解。

同时, 微信公众公众号开放了“在线订阅”功能, 点击“微服务”中“在线订阅”即可网络下单, 方便快捷。