

文章编号: 1003-6946(2017) 02-0144-04

宫-腹腔镜联合治疗子宫内膜异位症合并不孕患者术后妊娠的影响因素分析

刘洪雪 李 健 罗 平

(厦门大学医学院 厦门市妇幼保健院 福建 厦门 361003)

【摘要】 目的: 探讨宫-腹腔镜联合治疗子宫内膜异位症(EMT) 合并不孕患者术后妊娠的影响因素。方法: 选择 2012 年 4 月至 2014 年 4 月于厦门市妇幼保健院行宫-腹腔镜联合治疗的 EMT 合并不孕患者共 340 例为研究对象 随访 18~42 月 分析影响术后妊娠率的临床因素。结果: 292 例完成随访 随访率 85. 88%(292/340) , 术后妊娠 165 例(56. 51%) 。其中术后 1~6 月、7~12 月、13~24 月、25~42 月分别妊娠 115 例(39. 38%) 、40 例(13. 70%) 、8 例(2. 74%) 、2 例(0. 68%) , 差异有统计学意义($\chi^2 = 11. 76 P < 0. 05$) 。多因素分析结果显示: 年龄 ≥ 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年、r-AFS 分期高是影响患者术后妊娠的独立危险因素($OR = 10. 45, 3. 03, 3. 74 P < 0. 05$) ; 继发不孕、使用促排卵治疗是影响术后妊娠的独立保护因素($OR = 0. 23, 0. 33 P < 0. 05$) 。结论: EMT 合并不孕患者采用宫-腹腔镜联合治疗可获得较好的术后妊娠率 术后 1 年内是妊娠最佳时机。患者年龄 ≥ 35 岁 不孕年限 ≥ 3 年 r-AFS 分期高可影响术后妊娠率 使用促排卵药物治疗对提高妊娠率有益。

【关键词】 子宫内膜异位症; 不孕; 妊娠率; 影响因素; 宫-腹腔镜联合治疗

中图分类号: R711. 74

文献标志码: A

Influence Factor Analysis of Postoperative Pregnancy in Patients of Endometriosis Associated Infertility after Laparoscopy Combined with Hysteroscopy Treatment

LIU Hongxue , LI Jian , LUO Ping

(Medical College of Xiamen University , Maternal and Child Health Care Hospital of Xiamen , Xiamen Fujian 361003 , China)

【Abstract】 Objective: To analyze the influence factors of postoperative pregnancy in patients of endometriosis associated infertility after laparoscopy combined with hysteroscopy treatment. Methods: 340 patients with endometriosis associated infertility who underwent laparoscopy combined with hysteroscopy treatment in Maternal and Child Health Care Hospital of Xiamen from April in 2012 to April in 2014 were followed up for 18~42 months to assess fertility outcomes. The relative factors of postoperative pregnancy rate were analyzed. Results: 85. 88%(292/340) of patients were followed up and the overall postoperative pregnancy rate was 56. 51%. Among which

[3] Baker PM , Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential-diagnosis of ovarian: an update [J]. Int J Gynecol Pathol , 2005 , 24 (1) : 39-55.

[4] Desouki MM , Lloyd J , Xu H. CDX2 may be a useful marker to distinguish primary ovarian carcinoid from gastrointestinal metastatic carcinoids to the ovary [J]. Hum Pathol , 2013 , 44(11) : 2536-2541.

[5] 苑中南 , 史惠蓉 , 孙红敏 等. 原发卵巢癌及卵巢之转移性结肠癌组织中 CDX-2 与 CK7 和 CK20 的表达及其临床意义 [J]. 中华病理学杂志 , 2007 , 36(8) : 555-556.

[6] 孙凯旋 , 陈 曦 , 陈 说 等. CK7 和 CA₁₂₅ 在人卵巢癌的表达及意义 [J]. 解剖科学进展 , 2014 , 20(3) : 237-245.

[7] 柳玮华 , 周小鸽 , 张彦宁. 探讨 CK7、CK20 和 villin 在判断转移癌原发部位中的应用价值 [J]. 诊断病理学杂志 , 2008 , 15(4) : 275-278.

[8] 蒋 萱 , 王 东 , 杨雪琴 等. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测中 CA₁₂₅ 对恶性肿瘤的诊断价值 [J]. 中国肿瘤临床 , 2012 , 39(9) : 607-610.

[9] 潘秀芳 , 郑志昂 , 麦 燕. 血清附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及 199 水平在老年卵巢癌诊断及病理类型鉴别中的临床价值 [J]. 中国老年学杂志 , 2015 , 35(12) : 3343-3344.

[10] 王 珂 , 汪 丽 , 程苏晶 等. 血清 CA₁₂₅ 和 CA₁₉₉ 检测对卵巢癌诊断应用价值的探讨 [J]. 中国实验诊断学 , 2014 , 18(4) : 574-576.

[11] 宋 艳 , 李 凌 , 孙耘田. CDX2 在人体组织中的表达及临床意义 [J]. 世界华人消化杂志 , 2005 , 13(11) : 1310-1313.

[12] Ji H , Isaacson C , Seidman JD , et al. Cytokeratins 7 and 20 , Dp04, and MUC5AC in the distinction Of mucinous tumors: Dp04 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas [J]. Int J Gynecol Pathol , 2002 , 21(4) : 391-400.

(收稿日期: 2016-09-23; 修回日期: 2016-11-11)

the postoperative pregnancy cases were 115 cases (39.38%), 40 cases (13.70%), 8 cases (2.74%), 2 cases (0.68%) in the 1~6 months, 7~12 months, 13~24 months, 25~42 months, respectively. There were significant differences among the four groups ($\chi^2=11.76, P<0.05$). The multi-factors analysis showed that age ≥ 35 , infertility time ≥ 3 , r-AFS stage relatively high were risk factors of postoperative pregnancy ($OR=10.45, 3.03, 3.74, P<0.05$), and secondary infertility, applying ovarian stimulation treatment were the protective factors of postoperative pregnancy ($OR=0.23, 0.33, P<0.05$). Conclusions: Laparoscopy combined with hysteroscopy treatment can increase postoperative pregnancy rate, and the best time to pregnancy is the first one year after treatment. The age ≥ 35 , infertility time ≥ 3 , r-AFS stage relatively high are the important causes for the postoperative infertility, while applying ovarian stimulation treatment can promote pregnancy rate.

【Key words】 Endometriosis; Infertility; Pregnancy rate; Influence factors; Laparoscopy combined with hysteroscopy treatment

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是一种常见的妇科疾病,与不孕关系密切。据报道,育龄期妇女 EMT 发病率高达 10%,并有逐年上升趋势,其中合并不孕者高达 40%^[1],目前对其首选的诊断及治疗方法是宫-腹腔镜联合治疗。本研究选择于我院就诊并行宫-腹腔镜联合治疗的 EMT 合并不孕患者 340 例为研究对象,分析影响术后妊娠率的临床因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2014 年 4 月于厦门市妇幼保健院就诊行宫-腹腔镜联合治疗后经病理检查证实为 EMT,并符合入选和排除标准的不孕症患者 340 例为研究对象,其中 292 例完成随访。随访率 85.88%(292/340),平均年龄 29.77 ± 3.97 岁,随访 18~42 个月,平均 29.76 ± 6.97 月。按 1996 年第 3 次修订的美国生殖医学会 EMT 分期标准(r-AFS)进行分期: I 期 100 例(34.25%), II 期 87 例(29.79%), III 期 54 例(18.49%), IV 期 51 例(17.47%)。临床病理类型:腹膜型 113 例(38.70%),卵巢型 112 例(38.36%),深部浸润型 67 例(22.94%)。纳入标准:①性生活正常,未避孕未孕 1 年以上;②月经周期规则,周期 21~35 天。排除标准:①排卵障碍性疾病:如卵巢早衰、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等;②术中通液证实双侧输卵管梗阻无法疏通者;③剔除子宫肌瘤 ≥ 5 cm 或影响受孕的生殖器畸形,如单角子宫、双子宫等;④合并子宫腺肌病;⑤已知影响受孕的全身性疾病,如严重肝功能异常、甲状腺疾病等;⑥男方精液检查异常;⑦术后行体外受精-胚胎移植者。292 例患者分为术后妊娠组(165 例)和未妊娠组(127 例)。

1.2 方法 回顾性对比分析临床观察资料,研究资料采集自患者门诊及住院病例,根据患者术后是否妊娠分为术后妊娠组和未妊娠组,分析术后妊娠率在两组年龄、不孕年限、不孕类型、体质量指数(body mass

index, BMI)、腹部手术史、r-AFS 分期、病理分型、是否使用术后辅助用药、是否使用促排卵治疗等临床因素间的分布情况,对差异有统计学意义的项目进一步行多因素分析。

1.3 宫-腹腔镜联合治疗 所有患者均在月经干净后 3~7 天手术,术前完善相关检查,排除手术禁忌证。先行腹腔镜下保留生育功能的手术,包括盆腔子宫内膜异位病灶清除术、卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术、子宫肌瘤剥除术、盆腔粘连松解术、双侧输卵管修复整形术,尽量恢复盆腹腔解剖位置。再行宫腔镜检查术,排除子宫内膜病变,行双侧输卵管插管通液术,明确输卵管通畅情况。术毕,大量 0.9%氯化钠液冲洗腹腔,注入防粘连剂。对存在以下高危因素者建议口服孕三烯酮 3 月或肌肉注射促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a) 3~6 月进行术后辅助药物治疗,具体治疗时间及治疗剂量由临床医生根据患者复查情况确定:年龄 ≥ 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年、原发不孕、r-AFS 分期高、深部浸润型、盆腔粘连严重、病灶清除不彻底、输卵管不通或术后考虑直接使用辅助生殖技术等。停止用药后期待自然受孕,并给予患者生育指导。期间根据患者意愿,采用氯米芬、来曲唑等药物进行促排卵治疗。

1.4 随访 术后未用药者从术后 1 月开始随访,术后辅助药物治疗者从停止用药 1 月后开始随访,采用门诊随访、电话联系等方式定期跟踪随访 18~42 月,行临床症状询问及妇科检查,了解患者术后辅助用药情况、妊娠情况等。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fishers 精确概率法;对临床因素进行多因素 Logistic 非条件回归分析,以术后妊娠结局为因变量 Y (未妊娠:0,妊娠:1),以各临床因素为自变量 X ,使用向前逐步回归法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后妊娠情况 292 例患者随访至 2016 年 1 月,术后妊娠 165 例,占 56.51%。其中术后 1~6 月、7~12 月、13~24 月、25~42 月分别妊娠 115 例 (39.38%)、40 例 (13.70%)、8 例 (2.74%)、2 例 (0.68%),各时间段妊娠率逐渐下降,且差异有统计学意义($\chi^2 = 11.76, P < 0.05$)。

2.2 影响术后妊娠的单因素分析 术后妊娠组与未妊娠组在年龄、不孕年限、不孕类型、BMI、腹部手术史、r-AFS 分期、病理分型及是否使用促排卵治疗等临床因素比较中差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在是否使用术后辅助用药比较中差异无统计学意义 ($P <$

0.05)。见表 1。

2.3 影响术后妊娠的多因素分析 虽然是否使用术后辅助用药在两组妊娠率比较中差异无统计学意义,但因其对临床指导意义较大,且目前对于术后辅助用药是否提高妊娠率存在很大的争议,所以仍将此因素加入多因素分析中。Logistic 回归分析结果显示:年龄、不孕年限、不孕类型、r-AFS 分期、是否使用促排卵治疗是影响术后妊娠的独立因素,其中年龄 ≥ 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年、r-AFS 分期高是独立危险因素 ($OR = 10.45, 3.03, 3.74, P < 0.05$) 继发不孕、使用促排卵治疗是独立保护因素 ($OR = 0.23, 0.33, P < 0.05$)。各临床因素赋值情况和结果见表 2。

表 1 宫-腹腔镜联合治疗子宫内膜异位症术后妊娠率的单因素分析 n (%)

Tab 1 Univariate analysis of postoperative pregnancy rate in patients of endometriosis associated with infertility underwent the laparoscopy combined with hysteroscopy treatment n (%)

影响因素	术后妊娠 (n=165)	未妊娠 (n=127)	χ^2	P	影响因素	术后妊娠 (n=165)	未妊娠 (n=127)	χ^2	P
年龄(岁)					r-AFS 分期				
<35	160(54.80)	98(33.56)	27.36	0.00	I 期	79(27.06)	21(7.19)	62.68	0.00
≥ 35	5(1.71)	29(9.93)			II 期	58(19.86)	29(9.93)		
不孕年限(y)					III 期	16(5.48)	38(13.01)		
<3	126(43.15)	54(18.49)	34.77	0.00	IV 期	12(4.11)	39(13.36)		
≥ 3	39(13.36)	73(25.00)			病理分型				
不孕类型					腹膜型	84(28.77)	29(9.93)	49.69	0.00
原发	62(21.23)	73(25.00)	11.44	0.00	卵巢型	67(22.95)	45(15.41)		
继发	103(35.28)	54(18.49)			深部浸润型	14(4.79)	53(18.15)		
BMI(kg/m ²)					术后辅助用药				
<18.5	32(10.96)	25(8.56)	8.87	0.03	未用药	56(19.18)	46(15.75)	2.05	0.36
$\geq 18.5 \sim < 24$	124(42.47)	82(28.08)			孕三烯酮	39(13.36)	37(12.67)		
$\geq 24 \sim < 28$	8(2.74)	17(5.82)			GnRH-a	70(23.97)	44(15.07)		
≥ 28	1(0.34)	3(1.03)			促排卵治疗				
腹部手术史					是	90(30.82)	55(18.84)	3.63	0.04
有	16(5.48)	35(11.98)	15.88	0.00	否	75(25.68)	72(24.66)		
无	149(51.03)	92(31.51)							

表 2 影响术后妊娠的临床因素 Logistic 回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis of the clinical factors influencing postoperative pregnancy rate in patients of endometriosis associated with infertility

变量	赋值方法	B	OR	Wald	P	95%CI
年龄	<35 岁(0), ≥ 35 岁(1)	2.35	10.45	9.99	0.00	2.44~44.80
BMI	<18.5 kg/m ² (1), 18.5~23.9 kg/m ² (2), 24~28 kg/m ² (3), >28 kg/m ² (4)	1.31	3.71	1.41	0.35	0.24~58.24
不孕年限	<3 年(0), ≥ 3 年(1)	1.11	3.03	9.55	0.00	1.50~6.12
不孕类型	原发(0), 继发(1)	-1.48	0.23	15.47	0.00	0.11~0.48
腹部手术史	无(0), 有(1)	1.00	2.73	3.47	0.06	0.95~7.85
r-AFS 分期	I 期(1), II 期(2), III 期(3), IV 期(4)	1.32	3.74	4.03	0.04	1.03~13.54
病理分期	腹膜型(1), 卵巢型(2), 深部浸润型(3)	-0.41	0.66	0.43	0.51	0.19~2.28
术后辅助用药	未用药(0), 孕三烯酮(1), GnRH-a(2)	-0.79	0.46	2.57	0.11	0.18~1.19
促排卵治疗	否(0), 是(1)	-1.11	0.33	9.10	0.00	0.16~0.68

3 讨论

近年来随着腹腔镜技术的应用,以及对 EMT 认识的深入,EMT 检出率不断增加。EMT 对女性生育能力的影响机制复杂,包括病灶引起的卵泡生长、发育、排卵障碍以及盆腔内环境、子宫内膜容受性改变等。手术通过分离粘连、清除 EMT 病灶、恢复输卵管通畅、大量 0.9% 氯化钠液冲洗腹腔等方式恢复盆腹腔解剖关系、改善输卵管功能、卵巢排卵功能、改善盆腹腔微环境^[2]。本研究资料显示,经宫-腹腔镜联合治疗 EMT 合并不孕患者,可获得较好的妊娠率,术后 42 月累积妊娠率 56.51%,与 Elisabetta 等^[3]报道基本一致。术后 1~6 月、7~12 月、13~24 月、25~42 月妊娠率分别为 39.38%、13.70%、2.74%、0.68%,呈逐步降低趋势,且差异有统计学意义($P < 0.05$),1 年后患者妊娠率仅 3.42%,可见术后 1 年内是妊娠的最佳时间^[4]。

本研究结果显示,年龄、不孕年限、不孕类型、r-AFS 分期、是否使用促排卵治疗是宫-腹腔镜联合治疗术后影响妊娠的独立因素,其中年龄 ≥ 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年、r-AFS 分期高是独立危险因素($OR = 10.45, 3.03, 3.74, P < 0.05$)。继发不孕、使用促排卵治疗是独立保护因素($OR = 0.23, 0.33, P < 0.05$)。年龄越大、不孕时间越长,术后妊娠率越低,可能与年龄增长卵子质量下降、EMT 病情不断进展有关。现在临床上多使用 r-AFS 分期标准进行 EMT 的评估和统计,本研究资料显示,I、II、III、IV 期患者术后妊娠率分别为 27.05%、19.86%、5.48%、4.11%,I、II 期患者的妊娠率明显高于 III、IV 期患者。说明 r-AFS 分期可能与盆腔疾病的严重程度相关,分期越高,盆腔疾病越严重,对患者妊娠的影响也越大,所以 EMT 合并不孕患者应尽早实施宫-腹腔镜联合治疗。继发不孕者术后妊娠率(35.28%)明显高于原发不孕者术后妊娠率(21.23%),差异有统计学意义,可能因为原发不孕的病因更复杂,除 EMT 所致原因外,还有诸如子宫内膜容受性、自身免疫等手术无法解决的原因。另外,术后使用促排卵治疗也可提高患者的妊娠率,因此,EMT 合并不孕患者应加强术后管理和沟通,把握妊娠

最佳时间。

目前,对术后辅助用药是否提高妊娠率仍有很大争议^[5]。有学者认为,EMT 病灶广泛,虽然手术清除了大部分肉眼可见病灶,但术后应用孕三烯酮或 GnRH-a 治疗可清除残留或微小病灶,改善盆腔微环境,而且体外受精-胚胎移植患者术前使用 GnRH-a 可提高妊娠成功率。本研究中妊娠情况随访是从停止用药后 1 月开始,因此排除了用药时间不一致导致随访时间统计中的争议。结果表明是否使用术后辅助用药不是影响患者术后妊娠率的独立因素,可能的原因是 EMT 导致不孕的机制复杂,药物治疗后卵巢功能抑制,排卵恢复时间长短不一,不仅延迟了受孕时间,还有导致疾病复发的风险^[6]。综上,在 EMT 合并不孕患者的治疗上应首选宫-腹腔镜联合治疗,但应加强术后管理,争取 1 年内尽早妊娠;年龄 ≥ 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年、原发不孕、r-AFS 分期高可影响术后妊娠率,术后积极使用促排卵药物治疗对提高妊娠率有益。

参 考 文 献

- [1] Alabama B. Endometriosis and infertility [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(1): 40-45.
- [2] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis [J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1789-1799.
- [3] Elisabetta MC, Rizzello F, Cammilli F, et al. Endometriosis and infertility: surgery and ART: an integrated approach for successful management [J]. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 138(1): 54-59.
- [4] Donnez J, Chantaine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favor of a medico-surgical approach [J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(1): 89-94.
- [5] Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, et al. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5(1): 12-16.
- [6] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): 591-598.

(收稿日期: 2016-09-29; 修回日期: 2016-11-25)

启 事

请投稿作者投稿时务必登录本刊网址: JPOG.scyx.org.cn 注册成功后投稿。投稿作者注册投稿后可打电话(028-86131263)至本刊编辑部查证稿件是否被本刊收到。注册时,本刊仅收 50 元稿件审理费,并要求通过邮局邮政汇款寄至本刊编辑部收。本刊收稿需 1 个月后才能初步确定稿件是否被专家审查通过。此外,稿件还需经编辑部加工、返回作者本人修改等多项工序才能达到出版要求。稿件可以刊用后,本刊方通知投稿作者办理交费事宜,所有费用均经过邮局邮政汇款(汇款地址:成都市武侯区玉林南街 2 号附 3 号;收款人:《实用妇产科杂志》编辑部;邮编:610041)。本刊从不接受任何银行电子汇款。