

论著·临床研究

输卵管整形与输卵管切除治疗双侧输卵管重度积水不孕女性长期妊娠结局的比较

颜 丽, 汪 央, 刘小奕, 潘漪莲, 朱旻蛟, 刘璟蓝[#], 张 健[#]

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇产科, 上海市胚胎源性疾病重点实验室, 上海 200030

[摘要] **目的**·比较双侧输卵管重度积水不孕女性接受输卵管整形术和输卵管切除术后的妊娠结局。**方法**·前瞻性纳入2005年至2012年因双侧输卵管重度积水在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院接受手术治疗的20~40岁不孕女性进行队列研究。通过术前医患共同决策制定治疗方案,并将研究对象分为输卵管整形术组与输卵管切除术组。从临床数据库中收集2组人群的临床信息,包括年龄、出生地、生育史、术前子宫输卵管造影结果、术中发现及妊娠结局。术后每年通过门诊复诊或电话问卷随访妊娠结局至2020年7月。采用意向性分析以及符合方案分析比较2组人群的妊娠结局,通过Kaplan-Meier生存分析、COX比例风险模型研究接受不同手术女性的活产结局;同时以年龄35岁为界,对研究人群进行亚组生育结局分析。主要结局指标为活产率、累积活产率及影响活产的因素;次要结局指标包括受孕方式、获得活产的时间、生化妊娠率、临床流产率、异位妊娠率。**结果**·共纳入113例双侧输卵管重度积水的的天不孕女性,其中58例接受双侧输卵管整形术,55例接受双侧输卵管切除术。双侧输卵管切除术后累积活产率高于双侧输卵管整形术(76.36% vs 62.07%, $HR=2.18$, 95% CI 1.37~3.45)。输卵管整形组中,34.48% (20/58)的女性通过辅助生殖治疗获得活产,27.59% (16/58)的女性通过自然受孕获得活产;且自然受孕活产结局主要发生在初次输卵管整形术后的3年内,而输卵管切除组的活产结局均通过辅助生殖治疗获得。输卵管整形组异位妊娠发生率明显高于输卵管切除组(20.69% vs 1.82%, $P<0.001$),2组生化妊娠率、临床流产率差异无统计学意义。进一步年龄分层分析显示,35岁以下双侧输卵管重度积水女性接受输卵管整形术(51例)者的累积活产率显著低于输卵管切除术(48例)后($HR=2.25$, 95% CI 1.39~3.66);35岁及以上女性2组(各7例)累积活产率的差异无统计学意义($HR=1.60$, 95% CI 0.36~7.19)。此外,在校正年龄、既往流产史、子宫肌瘤、良性卵巢囊肿、子宫内膜异位症等混杂因素后,COX比例风险分析显示,与输卵管整形术相比,输卵管切除术与活产呈正相关($aHR=1.94$, 95% CI 1.18~3.18)。**结论**·对于双侧输卵管重度积水的的天不孕女性,输卵管整形术存在一定自然受孕的可能和异位妊娠的风险,输卵管切除术能带来更高的累积活产率,但需要通过术后辅助生殖治疗。

[关键词] 输卵管积水; 输卵管不孕; 输卵管整形术; 输卵管切除术; 活产率

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.06.009 **[中图分类号]** R713.5 **[文献标志码]** A

Comparison of long-term pregnancy outcomes between neosalpingostomy and salpingectomy for infertile women with bilateral severe hydrosalpinx

YAN Li, WANG Yang, LIU Xiaoyi, PAN Yilian, ZHU Minjiao, LIU Jinglan[#], ZHANG Jian[#]

Department of Obstetrics and Gynaecology, International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory Embryo Original Diseases, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To compare the pregnancy outcomes of infertile women with bilateral severe hydrosalpinx receiving neosalpingostomy or salpingectomy. **Methods**·The single-center prospective cohort study from 2005 to 2012 focused on pregnancy outcomes of infertile women aged 20–40 years, with bilateral severe hydrosalpinx, undergoing bilateral neosalpingostomy or salpingectomy in International Peace Maternal and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. The

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1002102);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk01802)。

[作者简介] 颜 丽(1997—),女,住院医师,学士;电子信箱:yanli7720@163.com。

[通信作者] 张 健,电子信箱:zhangjian_ipmch@sjtu.edu.cn。刘璟蓝,电子信箱:jianglan.liu@163.com。[#]为共同通信作者。

[Funding Information] National Key Research and Development Program of China (2018YFC1002102); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty Construction Project (shslczdk01802).

[Corresponding Author] ZHANG Jian, E-mail: zhangjian_ipmch@sjtu.edu.cn. LIU Jinglan, E-mail: jianglan.liu@163.com. [#]Co-corresponding authors.



choice for treatment was based on a shared decision approach, and the participants were divided into the neosalpingostomy group and salpingectomy group. After registration of baseline characteristics, including age, birth place, reproductive history, preoperative hysterosalpingography results, surgical findings, and pregnancy outcomes, women were followed up on an annual basis until July 2020 for the occurrence of live birth by outpatient follow-up or telephone questionnaire. Intention-to-treat analysis and per-protocol analysis were applied to compare the pregnancy outcomes. Kaplan-Meier analysis and COX proportional hazard model were used to analyze the reproductive outcomes. In addition, subgroup analysis was performed based on age stratification. The main outcome measures were live birth rate, cumulative live birth rate, and factors affecting live birth. Secondary outcome measures included the mode of conception, time to live birth, biochemical pregnancy rate, clinical miscarriage rate, and ectopic pregnancy rate. **Results** A total of 113 women were included in the analysis, 58 women underwent bilateral neosalpingostomy, and 55 women underwent bilateral salpingectomy. The study demonstrated that in infertile women with bilateral severe hydrosalpinx, bilateral salpingectomy achieved higher cumulative live birth rate than bilateral neosalpingostomy (76.36% vs 62.07, $HR=2.18, 95\%CI\ 1.37-3.45$). In the neosalpingostomy group, 34.48% (20/58) live births were obtained after *in vitro* fertilization treatment, and 27.59% (16/58) live births were obtained through spontaneous conception which mainly occurred within 3 years after initial neosalpingostomy, while all live births in the salpingectomy group were obtained after assisted reproductive therapy. However, the risk of ectopic pregnancy was higher in the neosalpingostomy group than that in the salpingectomy group (20.69% vs 1.82%, $P<0.001$). No statistically significant differences regarding biochemical pregnancy and clinical miscarriage between the two groups were found. During the subgroup analysis, the cumulative live birth rate of the salpingectomy group ($n=51$) was significantly higher than that of the neosalpingostomy group ($n=48$) in women younger than 35 years old ($HR=2.25, 95\%CI\ 1.39-3.66$), while between two groups of women aged 35 years old or older, there was no statistically significant difference in the cumulative live birth rate ($HR=1.60, 95\%CI\ 0.36-7.19$). In addition, after adjustment for confounding factors including age, previous abortion history, fibroid, benign ovarian cyst, and endometriosis, COX proportional hazard analysis revealed that salpingectomy was positively correlated to live birth compared with neosalpingostomy ($aHR=1.94, 95\%CI\ 1.18-3.18$). **Conclusion** For infertile women with bilateral severe hydrosalpinx, neosalpingostomy provides the possibility for spontaneous conception but also brings about certain risk of ectopic pregnancy. Bilateral salpingectomy can achieve higher cumulative live birth rate while receiving postoperative *in vitro* fertilization treatment.

[Key words] hydrosalpinx; tubal subfertility; neosalpingostomy; salpingectomy; live birth rate

输卵管积水是指输卵管远端阻塞情况下输卵管膨胀性扩张,可由盆腔炎性疾病或盆腔手术史引起。该病占输卵管疾病的10%~30%^[1],占女性不孕症的25%~35%^[2-4]。对于有生育意愿的女性,目前治疗输卵管积水的手术方法主要有输卵管整形术和输卵管切除术联合辅助生殖技术^[3,5-6]。

随着辅助生殖技术的快速发展,越来越多的不孕女性从辅助生殖技术中获益。输卵管切除术或输卵管堵塞后再行体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)治疗似乎是输卵管积水妇女治疗的总体趋势^[3,5-7]。输卵管整形术的价值越来越被忽视,一些生殖外科医师甚至不熟悉输卵管整复技术^[5,8]。事实上,对于合并输卵管积水的不孕女性,输卵管整形术或输卵管切除术联合IVF治疗之间的选择一直是存在争议的问题^[1,5,9]。治疗方案的选择除了需要考虑输卵管积水的严重程度外,还应考虑夫妇双方的生育意愿、宗教信仰、经济条件、生殖外科医师的经验等^[3]。

对于想保留自然生育能力的女性,有些可以从输卵管整形术带来的输卵管解剖结构的恢复中获益。目前一项样本量相对较大的病例研究(3 254例接受生殖外科手术的输卵管性不孕女性)^[10]显示,输卵管

整形术后宫内妊娠率为72.80%,分娩率为66.80%,但其未对输卵管病变程度、评估妊娠结局的时间以及受孕方式作详细报道。2015年的一项纳入22项研究(2 810位女性)的系统评价^[11]显示,输卵管积水患者行输卵管造口术后的自然临床妊娠率为27.00%,活产率为25.00%,再次提出了对部分女性考虑行输卵管修复手术的可能性。该系统评价^[11]报道的随访时间从2个月到60个月不等,且由于各项研究对输卵管积水的严重程度进行分级的标准不一而存在一定的异质性。2018年我国学者的一项研究^[12]显示,对于中度输卵管积水的女性,输卵管整形术组与输卵管切除术组2年内经IVF受孕的活产率相似(48.9%和45.3%),这一结果也同样提示了对于想要保留输卵管的女性,输卵管整形术可考虑作为备选治疗方案。

而对于输卵管重度积水,输卵管手术后妊娠结局的数据仍然有限,同时有关不孕女性从输卵管整形术或输卵管切除术中获益的相关因素尚未明确。因此,我们进行了这项前瞻性队列研究,比较双侧输卵管重度积水的不孕女性行输卵管整形术与输卵管切除术后的长期妊娠结局,以期为临床治疗双侧输卵管重度积水时手术方式的选择提供相应参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象及样本量计算

前瞻性纳入2005年至2012年在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院因双侧输卵管重度积水行双侧输卵管整形术或输卵管切除术的20~40岁不孕女性。纳入标准:①20~40岁不孕女性。②双侧输卵管重度积水。③接受双侧输卵管手术(输卵管整形术或输卵管切除术)。排除标准:①既往有输卵管手术史。②无生育意愿。③男方存在不育因素。④对本研究手术不耐受。

通过2个独立的比例计算样本量。根据既往文献估计的输卵管整形术活产率25.00%^[11]和输卵管切除术活产率53.00%^[13],并假设 α 水平为0.05进行双侧检验,得出80%的功效(1:1)需纳入88例样本量。在允许20%的长期失访率基础上,样本量增加至110例(2组,每组各55例)。

1.2 临床资料收集

从临床数据库中收集女性的临床信息,包括年龄、出生地、生育史、生殖系统疾病史、术前子宫输卵管造影结果、术中发现(包括可能出现的并发症记录,如中转开腹及膀胱、肠管损伤等)以及术后妊娠结局。其中生殖系统疾病史主要包括多囊卵巢综合征^[14]。术中发现包括肝周围炎^[15]、子宫平滑肌瘤、良性卵巢囊肿(包括成熟囊性畸胎瘤、浆液性囊腺瘤或黏液性囊腺瘤)、苗勒管囊肿、子宫内膜异位症[按1985年美国生育协会(American Fertility Society, AFS)提出的修订版子宫内膜异位症分期进行判断]^[16]、子宫腺肌瘤和子宫内膜息肉。术后每年通过门诊复诊或电话问卷随访1次妊娠结局,直至获得第1次活产结局。随访截止日期为2020年7月31日。

1.3 输卵管积水的诊断和严重性评估

双侧输卵管积水的诊断主要通过术前行经阴道B超或子宫输卵管造影(hysterosalpingography, HSG)进行,可观察到双侧扩张、迂曲的管状结构,且造影剂未扩散至盆腔^[17-18],同时术中行输卵管通液证实输卵管积水及进行严重程度的分级。由2名经验丰富的生殖外科医师在术中同步进行病变严重程度分级,主要依据美国生育协会分级标准,根据输卵管远端壶腹部的直径(<3 cm, 1分; 3~5 cm, 4分; >5 cm,

6分)、输卵管壁厚度(正常/薄, 1分; 中度增厚或水肿, 4分; 厚或僵硬, 6分)、造口部位的黏膜皱襞(正常或>75%保存, 1分; 35%~75%保存, 4分; <35%保存/黏膜皱襞粘连, 6分)、粘连程度(无/轻度, 1分; 中度, 3分; 广泛, 6分)以及粘连类型(无/膜样, 1分; 中度致密或血管化, 2分; 致密, 4分)对双侧输卵管分别评分,其中评分10分以上为重度积水^[19]。

1.4 手术方法

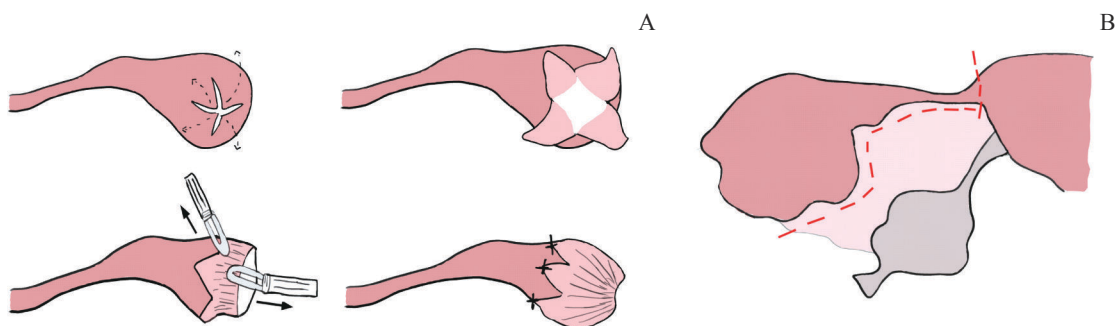
术前在医患的共同决策下确定手术方案。所有不孕女性在术前均充分知晓2种治疗方案的利弊。若其不愿接受输卵管积水复发或异位妊娠的风险,且有接受IVF的意愿,则建议行输卵管切除术;若其有强烈的保留输卵管的意愿或拒绝接受术后IVF治疗,则建议输卵管整形术。所有女性均于月经干净后3~7 d内接受手术。手术均采用直径7 mm宫腔镜(沈阳沈大内窥镜有限公司)和30°视野方向、直径10 mm腹腔镜(Stryker公司,美国)。2组女性均采用截石位并行静脉-吸入复合全身麻醉。按常规方法建立人工气腹,并置入腹腔镜及经阴道操作置入宫腔镜,随后详细探查子宫、卵巢、骨盆并详细评估输卵管积水情况。

1.4.1 输卵管整形术 首先在宫腔镜下经宫颈向宫腔内注射亚甲蓝-生理盐水溶液。随后腹腔镜下在输卵管盲端最薄处打开输卵管,轻轻延长至1.5 cm,形成4个伞状皮瓣,用4-0可吸收缝线将黏膜外翻缝合至浆膜。该过程需谨慎避开血管区。同法处理对侧输卵管(图1A)。最后通过宫腔镜注射稀释的亚甲蓝判断输卵管通畅情况。

1.4.2 输卵管切除术 分解相应的盆腔粘连后,充分暴露输卵管,使用超声刀在紧贴输卵管下方切开输卵管系膜,在靠近间质部切除输卵管(图1B)。术中注意保护同侧卵巢的血供。同法处理对侧输卵管。

1.5 结局指标

主要结局指标为活产率,定义为首个28周后活产新生儿的出生率。次要结局指标包括:受孕方式,包括自然受孕或辅助生殖;生化妊娠,定义为妊娠试验阳性或血清人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotrophin, β -hCG)水平大于5 IU/L;自然流产,定义为确诊宫内妊娠(通过经阴道超声或病理组织学)后发生的自发性妊娠丢失;异位妊娠,



Note: A. The method of neosalpingostomy. A cross cut was made at the thinnest part of the blind ending fallopian tube, gently extended up to 1.5 cm in order to form 4 fimbrial flaps, and sutured to the serosal layer. B. The method of salpingectomy. The mesosalpinx was cut just below the fallopian tube by using an ultrasonic device in order to prevent injury of the blood supply to the ipsilateral ovary, and the fallopian tube was resected close to the interstitial part.

图1 手术方法图解

Fig 1 Methods of the surgery

定义为受精卵在宫腔外的着床；首次活产时间，即首次输卵管手术日期至活产新生儿的分娩日期；活产新生儿分娩孕周。此外，本研究以年龄35岁为界，对研究人群进行亚组生育结局分析。

1.6 统计学方法

所有数据采用SPSS Version 21.0软件进行分析，采用R Project Version 3.3.1中的survival包进行生存分析。符合正态分布和非正态分布的定量资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，分别采用独立样本t检验和Mann-Whitney U检验进行比较。定性资料用百分比表示，采用Pearson χ^2 或Fisher确切概率法检验。采用Kaplan-Meier法计算累积活产率曲线（1-生存函数）。每例患者的入组日期为手术日期。分析结束时无结局事件发生的患者记录为删失数据。采用Cox比例风险模型分析手术方式与妊娠结局的关系，统计学差异用调整后风险比（aHR）和95%置信区间（CI）表示。双尾 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用意向性（intention-to-treat, ITT）分析以及符合方案（per-protocol, PP）分析比较妊娠结局。对所有进入研究分组的女性进行ITT分析，根据女性最终实际接受的干预进行PP分析。

2 结果

2.1 研究人群的筛选

研究期间，我们共筛选了312例接受双侧输卵管整形术或双侧输卵管切除术的女性，其中199例因不符合纳入标准被排除。最后共113例纳入ITT分析：

其中双侧输卵管整形术组58例，双侧输卵管切除术组55例（图2）。输卵管整形术组中，15例女性因输卵管积水复发（5例）或宫外孕（10例）接受了再次输卵管切除术，其中8例接受了双侧输卵管切除术，上述15例在PP分析中排除。

2.2 2组基线资料的比较

表1显示2组女性在年龄、出生地、既往自然流产次数、人工流产次数、多囊卵巢综合征^[20]病史等方面均具有可比性（均 $P > 0.05$ ）。子宫内膜息肉、子宫平滑肌瘤、子宫腺肌瘤、卵巢良性囊肿、输卵管系膜囊肿、肝周围炎以及子宫内膜异位症等术中发现于2组间同样具有可比性（均 $P > 0.05$ ）。2组手术均无中转开腹及膀胱、肠管损伤等其他并发症的发生。

2.3 术后随访情况

术后每年通过门诊复诊或电话问卷随访妊娠结局至2020年7月。输卵管整形组中位随访时间为38个月（最短为11个月，最长为182个月），输卵管切除组中位随访时间为23个月（最短为11个月，最长为159个月）。随访期间，输卵管切除组共有8例失访；输卵管整形组共有11例失访。接受双侧输卵管切除女性术后均接受IVF治疗，接受双侧输卵管整形女性术后有21例接受IVF治疗。输卵管整形组中，经HSG证实8.62%（5/58）的女性术后输卵管积水复发。共15例女性因输卵管积水复发或异位妊娠行输卵管切除术，其中单侧输卵管切除7例，双侧输卵管切除8例。这15例女性最终均获得活产，其中自然受孕4例，辅助生殖受孕11例。



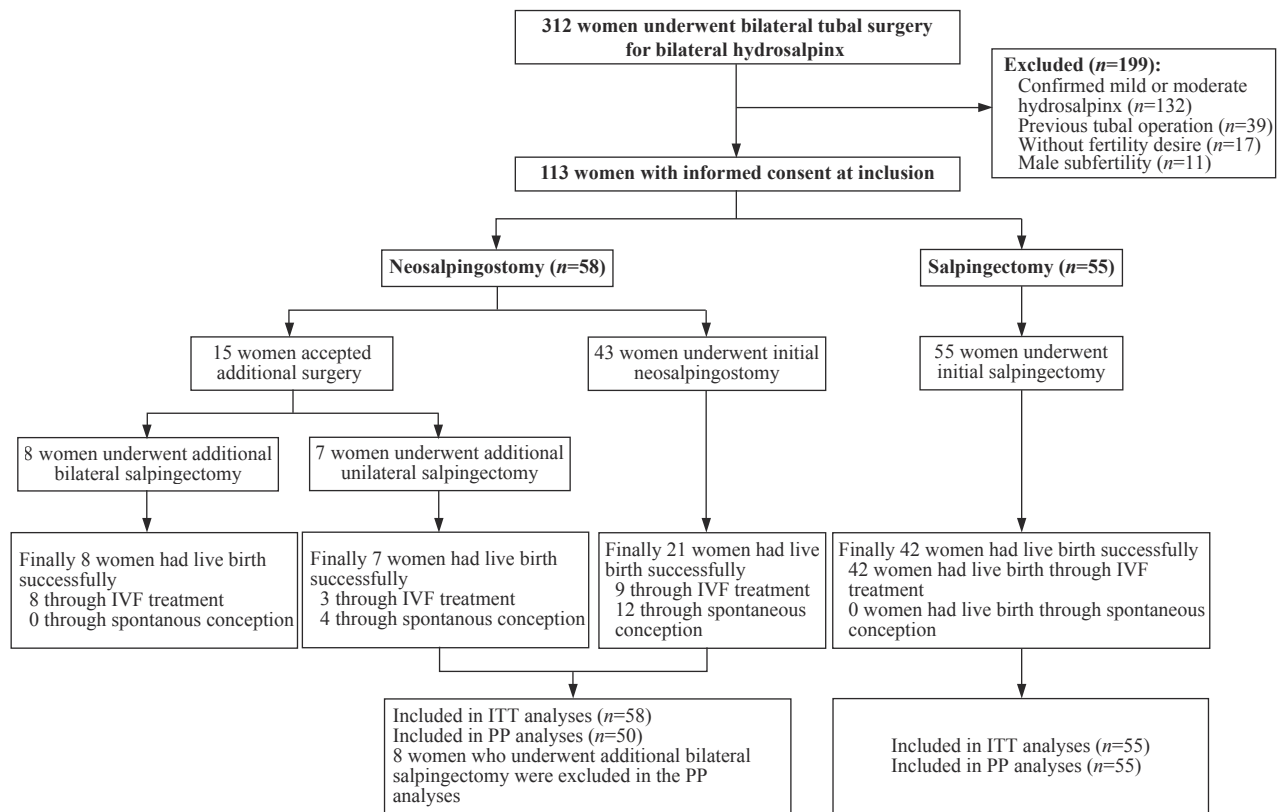


图2 研究人群入选流程图

Fig 2 Flow chart of study population selection

表1 基线资料与术中发现

Tab 1 Baseline characteristics and surgical findings

| Item | Salpingectomy group (n=55) | Salpingostomy group (n=58) | P value |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Age/year | 30.53±3.73 | 29.74±3.66 | 0.293 |
| Birth place/n(%) | | | 0.772 |
| Shanghai | 43 (78.18) | 44 (75.86) | |
| Outside of Shanghai | 12 (21.82) | 14 (24.14) | |
| Miscarriage/n(%) | | | NA |
| No | 2 (3.64) | 0 (0) | |
| Yes | 53 (96.36) | 58 (100.00) | |
| Abortion/n(%) | | | 0.523 |
| No | 28 (50.91) | 26 (44.83) | |
| Yes | 27 (49.09) | 32 (55.17) | |
| Polycystic ovarian syndrome/n(%) | | | 0.724 |
| No | 53 (96.36) | 54 (93.10) | |
| Yes | 2 (3.64) | 4 (6.90) | |
| Leiomyoma/n(%) | | | 0.676 |
| No | 49 (89.09) | 53 (91.38) | |
| Yes | 6 (10.91) | 5 (8.62) | |
| Adenomyoma/n(%) | | | NA |
| No | 54 (98.18) | 58 (100.00) | |
| Yes | 1 (1.82) | 0 (0) | |
| Endometrial polyp/n(%) | | | 0.815 |
| No | 50 (90.91) | 52 (89.66) | |
| Yes | 5 (9.09) | 6 (10.34) | |

Continued Tab

| Item | Salpingectomy group (n=55) | Salpingostomy group (n=58) | P value |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Benign ovarian cyst/n(%) | | | NA |
| No | 52 (94.55) | 58 (100.00) | |
| Yes | 3 (5.45) | 0 (0) | |
| Mullerian duct cyst/n(%) | | | NA |
| No | 55 (100.00) | 55 (94.83) | |
| Yes | 0 (0) | 3 (5.17) | |
| Fitz-Hugh-Curtis syndrome/n(%) | | | 1.003 |
| No | 53 (96.36) | 56 (96.55) | |
| Yes | 2 (3.64) | 2 (3.45) | |
| Endometriosis/n(%) | | | 0.394 |
| No | 53 (96.36) | 50 (86.20) | |
| Stage 1-2 | 1 (1.82) | 4 (6.90) | |
| Stage 3-4 | 1 (1.82) | 4 (6.90) | |

Note: Benign ovarian cyst, including mature cystic teratomas, epithelial (serous or mucinous) cystadenoma and various soft-tissue tumors not specific to the ovary, but excluding endometrioid cyst; Endometriosis, staged by revised American Fertility Society classification of endometriosis. NA—not available.

2.4 生育结局

共有 113 例女性纳入 ITT 分析, 105 例女性纳入 PP 分析。

2.4.1 输卵管切除与输卵管整形术后累积活产率的比较 表 2 显示, 输卵管整形组术后长期随访的总活产率为 62.07%, 输卵管切除组为 76.36%, 且输卵管整形组经 IVF 治疗获得活产的中位时间 [58.00 (34.00, 83.50) 个月] 明显长于输卵管切除组 [19.25 (13.80, 27.50) 个月] ($P<0.001$)。可以看出, 在整个生存分析曲线中 (图 3A), 输卵管整形组的累积活产率显著低于输卵管切除组 ($HR=2.18$, $95\%CI\ 1.37\sim3.45$)。

2.4.2 输卵管整形术的自然受孕可能 输卵管整形组中, 27.59% (16/58) 的女性通过自然受孕获得活产, 34.48% (20/58) 的女性通过辅助生殖治疗获得

活产, 而输卵管切除组的活产儿均通过辅助生殖治疗获得。值得注意的是, 输卵管整形术后自然受孕活产率在术后 3 年内迅速升高, 3 年后明显降低, 且输卵管整形术后 75.00% (12/16) 的自然受孕活产结局在术后 3 年内获得 (图 3B)。

2.4.3 输卵管整形术的异位妊娠风险 表 2 显示输卵管整形组术后异位妊娠发生率明显高于输卵管切除组 (20.69% vs 1.82%, $P<0.001$)。其余生育结局包括 2 组生化妊娠率、临床流产率等组间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.4.4 PP 分析的结果相似 PP 分析中剔除了输卵管整形术后接受再次双侧输卵管切除的女性 8 例。结果显示, 除了输卵管整形组总活产率低于输卵管切除组 (56.00% vs 76.36%, $P=0.034$), 其他结局指标在 PP 分析中的比较结果与 ITT 分析相似。

表 2 输卵管整形组与输卵管切除组术后生育结局的比较

Tab 2 Comparison of pregnancy outcomes between the neosalpingostomy group and salpingectomy group

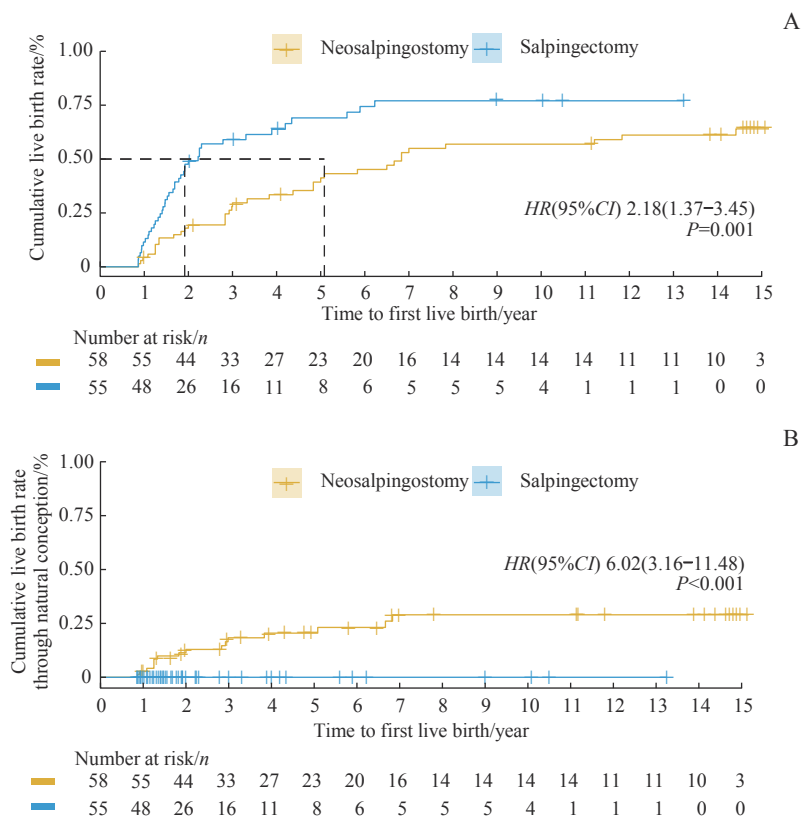
| Item | ITT analysis | | | PP analysis | | |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|
| | Neosalpingostomy group (n=58) | Salpingectomy group (n=55) | P value | Neosalpingostomy group (n=50) | Salpingectomy group (n=55) | P value |
| Primary outcome | | | | | | |
| Live birth rate/n(%) | 36 (62.07) | 42 (76.36) | 0.104 ^① | 28 (56.00) | 42 (76.36) | 0.034 ^① |
| Secondary outcome | | | | | | |
| Mode of conception/n(%) | | | | | | |
| Spontaneous conception | 16 (27.59) | 0 (0) | NA | 16 (32.00) | 0 (0) | NA |
| IVF treatment | 20 (34.48) | 42 (76.36) | <0.001 ^① | 12 (24.00) | 42 (76.36) | <0.001 ^① |
| Gestational age at delivery/week | 38.40 (37.60, 39.90) | 38.40 (36.85, 38.90) | 0.258 ^② | 38.75 (37.80, 40.00) | 38.40 (36.85, 38.90) | 0.182 ^② |
| Biochemical pregnancy/n(%) | 37(63.79) | 42 (76.36) | 0.163 ^① | 29 (58.00) | 42 (76.36) | 0.054 ^① |
| Clinical miscarriage/n(%) | 3(5.17) | 5 (9.09) | 0.417 ^① | 3 (6.00) | 5 (9.09) | 0.548 ^① |



Continued Tab

| Item | ITT analysis | | | PP analysis | | |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------|
| | Neosalpingostomy group (n=58) | Salpingectomy group (n=55) | P value | Neosalpingostomy group (n=50) | Salpingectomy group (n=55) | P value |
| Ectopic pregnancy/n(%) | 12 (20.69) | 1 (1.82) | <0.001 ^① | 8 (16.00) | 1 (1.82) | 0.013 ^① |
| Time to first live birth/month | | | | | | |
| Spontaneous conception | 23.00 (15.50, 43.50) | – | NA | 23.00 (15.50, 43.50) | – | NA |
| IVF treatment | 58.00 (34.00, 83.50) | 19.25 (13.80, 27.50) | <0.001 ^② | 55.20 (24.50, 81.00) | 19.25 (13.80, 27.50) | <0.001 ^② |

Note: Live birth is defined as the birth with at least one living neonate. Time to live birth is defined as the time from the date of the first tubal surgery to the date of the first neonate. Biochemical pregnancy is defined as a positive pregnancy test or serum HCG-level greater than 5 IU/L. Clinical miscarriage is defined as a spontaneous pregnancy loss before gestational age of 12 weeks, which occurs after an ultrasound examination or histological evidence has confirmed that an intrauterine pregnancy has existed. Ectopic pregnancy is defined as an embryo implanted outside the uterine cavity. P value was calculated through ^①Pearson's χ^2 test and ^②Mann-Whitney U test. The rate was calculated per included patient. '–'—no spontaneous conception happened in the salpingectomy group; NA—not available.



Note: A. Comparison of cumulative live birth rate between the neosalpingostomy group and salpingectomy group. The cumulative live birth rate was significantly higher in the salpingectomy group than that in the neosalpingostomy group ($HR=2.18$, $95\%CI$ 1.37–3.45). B. Cumulative live birth rate through spontaneous conception in the neosalpingostomy group. It could be seen that the live birth rate through spontaneous conception rapidly increased within 3 years after neosalpingostomy, and slowed down considerably after 3 years. No live births through spontaneous conception were reported after 7 years.

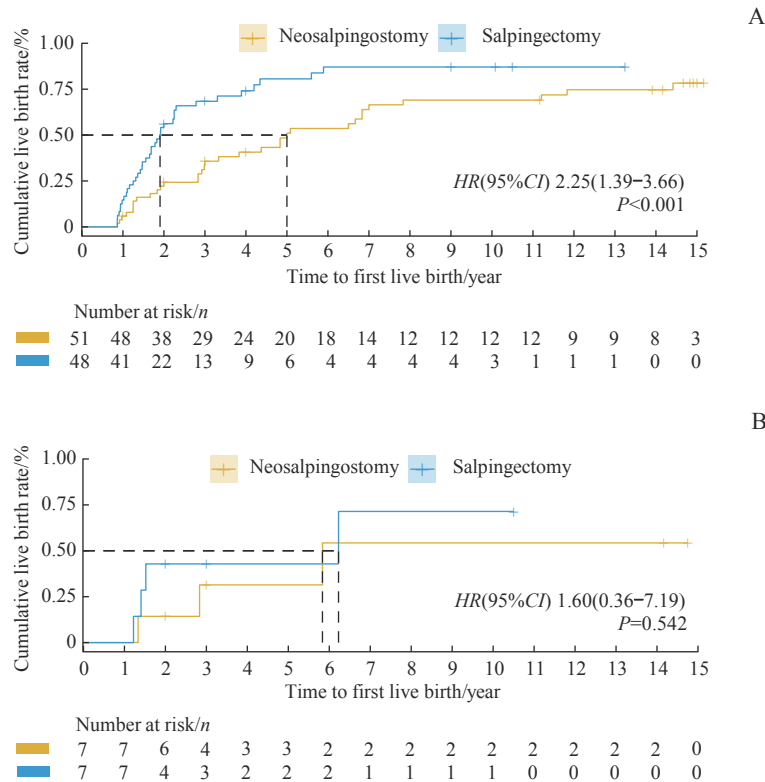
图3 累积活产率的Kaplan-Meier生存分析

Fig 3 Kaplan-Meier analysis on the cumulative live birth rate

2.4.5 35岁及以上女性术后2组生育结局分析 我们以年龄35岁为界,对研究人群进行了亚组生育结局分析。如图4所示,35岁以下双侧输卵管重度积水女性接受输卵管整形术后的累积活产率显著低于输卵管切除术后 ($HR=2.25$, $95\%CI$ 1.39–3.66);而35岁及以上女性2组累积活产率差异无统计学意义 ($HR=$

1.60, $95\%CI$ 0.36–7.19)。需要注意的是,在35岁及以上接受双侧输卵管整形术的7名女性中,仅有2位成功自然受孕,且活产时间为术后3年内。

2.4.6 输卵管切除术与活产结局相关性的多因素分析 此外,我们进行了COX比例风险分析。在校正年龄、既往流产史、子宫肌瘤、良性卵巢囊肿、子宫



Note: A. The cumulative live birth rate of the salpingectomy group was significantly higher than that in the neosalpingostomy group among women younger than 35 years old (HR=2.25, 95%CI 1.39-3.66). B. Among women of 35 years old or older, the difference between the two groups did not reach statistical significance (HR=1.60, 95%CI 0.36-7.19).

图 4 基于年龄分层的累积活产率 Kaplan-Meier 生存分析

Fig 4 Kaplan-Meier survival analysis of cumulative live birth rate based on age stratification

内膜异位症等混杂因素后，COX 比例风险分析显示，与输卵管整形术相比，输卵管切除术与活产结局呈正相关 (aHR=1.94, 95%CI 1.18~3.18)。

3 讨论

我们的研究表明，在双侧输卵管重度积水的不孕女性中，双侧输卵管切除术后累积活产率高于双侧输卵管整形术。输卵管整形术组中 27.59% 的女性可以通过自然受孕获得活产，且活产主要发生在初次输卵管整形术后 3 年内，而输卵管切除术组的女性则需要通过辅助生殖获得活产。但需要注意的是保留输卵管术后存在一定异位妊娠风险。

我们的研究中，对于双侧输卵管重度积水的女性，输卵管整形术和输卵管切除术可以达到相似的总活产率 (62.07% vs 76.36%, P=0.104)。这些结果与之前的一项回顾性研究结果一致 [12]，该研究也显示输卵管整形术与输卵管切除术后活产率差异无统计学意义 (48.94% vs 45.28%)，但该研究随访的时间间隔

远短于我们的研究。本研究中输卵管整形术组的总活产率和妊娠率分别为 62.07% 和 63.79%，与一项大型回顾性研究报道的宫内妊娠率 72.80% 和分娩率 66.80% 相符 [10]，但其仅为摘要发表，未详细报道随访评估时间、输卵管病变程度、受孕方式等详细信息。我们的研究中，输卵管切除术组的总活产率为 76.36%，高于 2016 年一项随机对照试验 [13]，其输卵管切除术后行 1 次辅助生殖治疗的活产率为 46.51% (20/43)，手术至临床妊娠的中位时间为 6.7 (5.3, 9.5) 个月。考虑到临床妊娠时间与活产时间的差异，以及可能的自然流产率，本研究中输卵管切除术后获得活产的中位时间为 19.25 (13.80, 27.50) 个月，与既往研究 [13] 一致。除了随访生育结局的随访时间较长外，本研究中较高的活产率也可能得益于我们团队经验丰富的生殖专家精细的手术技巧。我们在术中操作谨慎，尤其注意防止损伤输卵管及卵巢的血供。专业生殖外科医师娴熟的手术技巧对输卵管解剖结构和功能的恢复起到至关重要的作用，尤其对于输卵管修复手术而言，可能会降低输卵管积水术后复发的概

率, 并且能在一定程度上提高妊娠率。

本研究中输卵管整形术组自然受孕活产率为27.59%, 与既往研究^[11,17-18,21]报道的活产率(20.00%~26.00%)相近。既往文献^[22]表明, 轻中度输卵管积水患者从保留输卵管的生殖手术中获益更多, 可以改善自然妊娠结局。我们的研究表明, 对于有强烈保留输卵管愿望的输卵管重度积水的女性, 腹腔镜下输卵管修复手术仍是治疗的选择之一。因此, 对于生殖外科医师而言, 强化器官保护理念尤为重要, 提高该领域的手术技能十分必要。

保守性手术虽然保留了输卵管, 但也存在术后输卵管积水复发及异位妊娠的风险。本研究中12例(20.69%)女性在输卵管整形术后发生异位妊娠, 高于之前报道的10%^[11], 但与最近报道的2项前瞻性队列研究中17%和18%的发生率相似^[20,23]。本研究中, 12例发生异位妊娠的女性中, 有9例接受了手术治疗(单侧输卵管切除术5例, 双侧输卵管切除术4例), 且再次手术的女性均成功获得活产。一般而言, 异位妊娠的发生与盆腔炎、双侧输卵管手术、肝周围炎、输卵管病变严重程度^[23-24]有关。同时, 本研究纳入双侧输卵管重度积水的标准可能会在一定程度上增加整形术后异位妊娠的发生率。尽管输卵管的解剖结构可以通过保守手术恢复, 但仍可能有部分女性的输卵管功能不能完全恢复。因此, 术后输卵管积水复发以及较高的异位妊娠风险是输卵管重度积水女性决定治疗方案时需要考虑的因素。

此外, 年龄对于女性不孕症患者治疗方案的选择非常重要。35岁以后女性生育力随年龄增长而有所下降。而对于双侧输卵管重度积水的女性, 本研究中基于年龄的亚组分析结果显示: 35岁以下女性接受输卵管切除术后累积活产率显著高于整形术后, 且累积活产率在切除术后前3年内迅速上升; 而35岁及以上女性接受2种治疗方案术后累积活产率差异无统计学意义, 其中输卵管整形术组术后自然活产主要发生在术后3年内。因此治疗方式的选择也需要将年龄纳入综合考虑, 对于术后3年仍未自然受孕的35岁以上双侧输卵管整形术后女性, 建议重新评估输卵管并积极接受辅助生殖治疗以缩短受孕时间, 减少高龄对妊娠的不利影响。

相较于其他研究, 本研究着重比较了输卵管整形术与输卵管切除术治疗双侧输卵管重度积水女性的长期妊娠结局。严格的纳入和排除标准降低了选择偏倚

的风险, 减少了潜在混杂因素的影响。本研究进行了长期随访, 由2名经验丰富的生殖外科医师使用经过验证的评分系统对输卵管病变的严重程度进行评估。基于此纳入输卵管重度积水的女性, 较充分地排除了可能由病变严重程度差异引起的混杂因素。

然而, 本研究也存在一些局限性。由于严格的纳入和排除标准, 本研究最终纳入分析的样本量较小, 在将数据分析结果扩展到其他人群时需谨慎。此外, 本研究未收集和分析2组不孕女性治疗过程中的经济成本, 这也是研究的局限性之一。同时需要进一步的研究来验证我们的结果, 以期发现能够从输卵管修复手术中获益的潜在人群。

我们的研究表明, 在双侧输卵管重度积水的不孕女性中, 输卵管切除术后直接接受辅助生殖治疗, 获得活产的时间显著短于输卵管整形术, 而输卵管整形术保留了输卵管的解剖完整性, 能够使27.59%的女性自然受孕活产, 但存在一定异位妊娠的风险。因此, 对于双侧输卵管重度积水不孕的女性, 应综合考虑夫妇的意愿、生育意愿、宗教信仰、经济状况、生殖外科医师的经验等决定治疗方案。

对于有强烈保留输卵管意愿的输卵管重度积水的女性, 整形术仍然可以实现27.59%的自然受孕活产率, 但其期待受孕的时间较长。结合我们的研究结果, 以及考虑到年龄的增加可能降低女性的生育能力及辅助生殖的成功率, 我们倾向于重新评估输卵管整形术后3年内仍无活产的女性的不孕因素及输卵管情况, 必要时积极推荐输卵管切除术联合辅助生殖治疗以缩短生育等待时间。同时, 精湛的手术技巧对于输卵管手术, 尤其是保守性手术同样至关重要。因此, 每个生殖医学团队都应有专业的生殖外科医师或将寻求手术治疗的输卵管不孕女性及时转诊至其他具备适宜手术条件的医疗机构。

对于双侧输卵管重度积水的不孕妇女, 保守性输卵管手术保留了输卵管的完整性, 存在一定自然受孕的可能和异位妊娠的风险; 输卵管切除术能带来更高的累积活产率, 但需要通过术后辅助生殖治疗。手术方案的选择需术前谨慎评估和医患共同知情决策。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究经上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院伦理委员会批准 (GKLW 2018-23), 并且所有研究对象在充分了解研究目的、方法、意义、预期效果及可能会发生风险的基础上自愿参与研究。

This study was approved by the Ethics Committee of the International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (GKLW 2018-23), and informed consent was taken from all participants after fully consideration of the research purpose, method, significance, expected effect and possible risks.

作者贡献/Authors' Contributions

张健和刘璟蓝构思并设计了本研究; 张健和颜丽负责手稿编辑和

语言编辑; 颜丽负责资料分析和手稿撰写; 汪央、刘小奕、潘漪莲、朱旻蛟参与了随访与数据收集。稿件的最终版本得到了所有作者的认可。

ZHANG Jian and LIU Jinglan conceived and designed this study; ZHANG Jian and YAN Li contributed to the manuscript editing and language editing; YAN Li was responsible for the data analysis and manuscript writing; WANG Yang, LIU Xiaoyi, PAN Yilian and ZHU Minjiao contributed to the follow up and data collection. The final version of manuscript has been approved by all authors.

- Received: 2023-02-03
- Accepted: 2023-05-08
- Published online: 2023-06-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] NG K Y B, CHEONG Y. Hydrosalpinx: salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 59: 41-47.
- [2] HONORÉ G M, HOLDEN A E, SCHENKEN R S. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage[J]. Fertil Steril, 1999, 71(5): 785-795.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2015, 103(6): e37-e43.
- [4] KELTZ M, BROWN E C, FRISHMAN G N, et al. Fluoroscopically-guided hysteroscopic tubal cannulation: a procedure for proximal tubal obstruction[J]. JSLS, 2022, 26(4): e2022. 00047.
- [5] MELO P, GEORGIU E X, JOHNSON N, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo *in vitro* fertilisation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10): CD002125.
- [6] YU X M, CAI H, GUAN J, et al. Laparoscopic surgery: any role in patients with unexplained infertility and failed *in vitro* fertilization cycles?[J]. Medicine, 2019, 98(13): e14957.
- [7] CAPMAS P, SUARTHANA E, TULANDI T. Management of hydrosalpinx in the era of assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(3): 418-441.
- [8] GORDTS S. New developments in reproductive surgery[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2013, 27(3): 431-440.
- [9] OBRZUT B, OBRZUT M. Is there still a place for reconstructive surgery in distal tubal disease?[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3278.
- [10] PONOMAREV V V, ZHUYKO A A, ARTYUSHKOV V V, et al. Our experience in laparoscopic treatment of tubo: peritoneal infertility[J]. Gynecol Surg, 2009, 6(S1): S149-S150.
- [11] CHU J, HARB H M, GALLOS I D, et al. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2015, 30(8): 1882-1895.
- [12] YU X M, CAI H, ZHENG X B, et al. Tubal restorative surgery for hydrosalpinges in women due to *in vitro* fertilization[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(5): 1169-1173.
- [13] DREYER K, LIER M I, EMANUEL M H, et al. Hysteroscopic proximal tubal occlusion versus laparoscopic salpingectomy as a treatment for hydrosalpinges prior to IVF or ICSI: an RCT[J]. Hum Reprod, 2016, 31(9): 2005-2016.
- [14] TEEDE H, DEEKS A, MORAN L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan[J]. BMC Med, 2010, 8: 41.
- [15] SHARMA J B, MALHOTRA M, ARORA R. Incidental Fitz-Hugh-Curtis syndrome at laparoscopy for benign gynecologic conditions[J]. Int J Gynecol Obstet, 2002, 79(3): 237-240.
- [16] The American Fertility Society. Revised American fertility society classification of endometriosis: 1985[J]. Fertil Steril, 1985, 43(3): 351-352.
- [17] MILINGOS S D, KALLIPOLITIS G K, LOUSTRADIS D C, et al. Laparoscopic treatment of hydrosalpinx: factors affecting pregnancy rate[J]. J Am Assoc Gynecol Laparoscopists, 2000, 7(3): 355-361.
- [18] TEOH T G, KONDAVEETI U, DARLING M R N. The management of female infertility by tubal microsurgical reconstruction: a ten year review[J]. Ir J Med Sci, 1995, 164(3): 212-214.
- [19] The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions[J]. Fertil Steril, 1988, 49(6): 944-955.
- [20] BOER-MEISEL M E, TE VELDE E R, HABBEMA J D, et al. Predicting the pregnancy outcome in patients treated for hydrosalpinx: a prospective study[J]. Fertil Steril, 1986, 45(1): 23-29.
- [21] CHONG A P. Pregnancy outcome in neosalpingostomy by the cuff vs Bruhat technique using the carbon dioxide laser[J]. J Gynecol Surg, 1991, 7(4): 207-210.
- [22] HAO H J, WANG Z H, FENG L, et al. Which patients with hydrosalpinx will benefit more from reproductive surgery to improve natural pregnancy outcomes?: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2023, 102(8): e32806.
- [23] TAYLOR R C, BERKOWITZ J, MCCOMB P F. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx[J]. Fertil Steril, 2001, 75(3): 594-600.
- [24] AKANDE V A, CAHILL D J, WARDLE P G, et al. The predictive value of the 'Hull & Rutherford' classification for tubal damage[J]. BJOG Int J Obstet Gynaecol, 2004, 111(11): 1236-1241.

[本文编辑] 崔黎明

