

- osis on the outcome of IVF-embryo transfer[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 35(5):549-554.
- [13] Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3):483-490.
- [14] Mao X, Tao Y, Cai R, et al. Cross-linked hyaluronan gel to improve pregnancy rate of women patients with moderate to severe intrauterine adhesion treated with IVF: a randomized controlled trial [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(1):199-205.
- [15] Healy MW, Schexnayder B, Connell MT, et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3):267-275.
- [16] Cao Y, Sun H, Zhu H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):192.
- [17] Flyckt R, Davis A, Farrell R, et al. Uterine transplantation: surgical innovation in the treatment of uterine factor infertility [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(1):86-93.
- [18] Teh WT, Stern C, Chander S, et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes[J/OL]. *Biomed Res Int*, [2014-08-06]. <http://doi.org/10.1155/2014/482968>.

(收稿日期:2020-02-14)

文章编号:1003-6946(2020)05-0335-04

输卵管性不孕症诊治的规范化

官文征, 王秀霞

(中国医科大学附属盛京医院生殖一科, 辽宁 沈阳 110020)

中图分类号:R711.6

文献标志码:B

不孕症是指夫妻双方正常性生活 1 年未避孕而未妊娠。各国不孕症的发病率不同, 可达 14% ~ 30%^[1]。其病因包括: 男方因素、女方排卵障碍、输卵管因素、遗传因素、双方因素、心理因素等, 其中输卵管性不孕病因占 25% ~ 40%^[2]。近年来随着助孕技术的不断发展, 对于输卵管性不孕的治疗是手术还是辅助生殖技术, 妇科与生殖科医生各执一词。由于医生对于该病的认知存在很大差异, 诊断及治疗水平参差不齐, 患者个体差异明显, 导致治疗结局截然不同。因此, 本文结合各国相关循证证据及诊疗指南, 对输卵管性不孕症的规范化诊治加以概述。

1 输卵管性不孕症的诊断

评估输卵管通畅度的检查手段多样, 目前应用于临床的有: ①造影: 包含子宫输卵管造影(hysterosalpingography, HSG)、经阴道子宫输卵管超声造影(hysterosalpingo-contrast sonography, HyCoSy); ②输卵管通

液术; ③输卵管镜; ④近期还有研究者探讨磁共振成像(MRI)在输卵管造影中的应用^[2]。如需对患者进行准确且有效的诊断, 可能需要采取其中一种甚至多种以上检查。

1.1 HSG 2018 年输卵管性不孕诊治的中国专家共识推荐 HSG 为输卵管通畅度首选检查手段^[3]。该检查操作方便、价格较便宜, 可显示宫腔形态, 输卵管走行、通畅度、功能及盆腔粘连情况, 并可根据结果对预后做出判断。HSG 诊断输卵管梗阻的敏感性和特异性分别为 84% 和 74.5%^[4]; 但在诊断近端梗阻方面 HSG 可能存在假阳性可能, 需结合病史决定是否进一步检查排除; 另外, HSG 具有碘过敏风险和放射性, 结束检查后患者需避孕 1~3 个月。

1.2 HyCoSy 该检查通过向宫腔内注入正向造影剂, 在超声监测下实时观察造影剂通过宫腔、输卵管的情况及盆腔内造影剂弥散情况。因其造影剂不溶解于血液, 可通过肺循环排出, 检查时并无放射性, 安全性高, 逐渐在全国开展及应用。随着超声技术发展, 超声造影与腹腔镜输卵管通液术的诊断一致率(92.9%)、超声造影的敏感性(93.8%)和特异性(92.2%)逐渐升高^[5]。但 HyCoSy 检查准确度在很大程度上依赖超声检查医生的技术水平, 因此是否可以完全替代 HSG 仍有待考证。

1.3 输卵管通液术 单纯输卵管通液术结果判断存在主观性, 因此衍生出超声引导下输卵管通液术、宫腔镜下插管通液术、腹腔镜下输卵管亚甲蓝通液术或宫腹腔镜联合输卵管通液术。这些手段不仅对输卵管通畅度有一定诊断作用, 同时可在某种程度上对输卵管进行治疗。在 2015 年美国生殖医学学会(ASRM)不孕症共识中将宫腔镜下插管通液术列为可明确诊断、鉴别输卵管近端梗阻的检查之一, 且可以同时进行宫腔环境探查; 而腹腔镜下输卵管亚甲蓝通液术可直接观察到输卵管走行、梗阻位置, 区分输卵管伞端闭锁及盆腔粘连。尽管二者在明确诊断方面优于 HSG 及 HyCoSy, 并具有更为直接的治疗作用, 但二者检查费用相对较高, 尤其腹腔镜检查为有创性检查, 手术存在相关并发症风险, 因此在我国输卵管性不孕症的诊治共识中作为二线诊断方法^[3]。有专家提出在不孕症且伴随子宫内异位症相关症状或体征的患者中, 腹腔镜检查可作为首选^[6]。一方面可以对输卵管通畅度和形态进行评估, 另一方面可以诊断及治疗子宫内异位症。对于患有 r-ASRM 分期 I~II 期子宫内异位症的患者, 腹腔镜手术能提高术后自行试孕的累积妊娠率; 但对于分期较重或者复发性的子宫内异位症患者, 手术并不会提高自行试孕妊娠率, 甚至低于辅助生殖技术助孕成

基金项目:国家重点研发计划指导计划项目(编号:2018225090)

通讯作者:王秀霞, E-mail:18940251898@163.com

功率^[6]。

1.4 输卵管镜 1990 年由 Kerin 应用显微内镜技术,经阴道观察输卵管间质部到伞端的管腔黏膜形态,以期直接发现输卵管病变,减少患者侵入性治疗。根据 Puttemans 分类,输卵管黏膜状态分为 I ~ V 级,级别越高,输卵管病变越严重。发现输卵管病变较重者,则可直接进行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕治疗。但该检查也存在因子宫内病变(如粘连)或黏膜下肌瘤阻碍子宫输卵管开口而降低检查效果的局限性。随后有研究者将输卵管镜与腹腔镜检查结合,弥补单纯输卵管镜的缺陷。虽增加输卵管性不孕症诊断的可靠性,但检查时间、花费大幅度增加。到目前为止,输卵管镜并未广泛应用于临床,暂无较多循证医学证据证明该检查的生育预测价值。

2 输卵管性不孕症的治疗

目前应用于临床治疗输卵管性不孕症的手段包含:输卵管插管疏通术、输卵管通液术、腹腔镜输卵管手术、介入手术、辅助生殖技术。生殖医生根据患者输卵管病变程度,再结合患者年龄、卵巢储备功能、手术史、是否存在其他不孕病因、患者家庭经济条件等,为患者制定合适的治疗方案和选择适宜的助孕时机。

2.1 输卵管性不孕症的治疗方案

2.1.1 IVF-ET 中华医学会生殖医学分会(CSRM)辅助生殖技术数据上报系统中显示,我国 IVF 临床妊娠率在 50% 以上。虽然 IVF 妊娠率相对较高,但该方式患者需长时间注射药物、花费高,存在卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠、早产、低体质量或极低体质量等不良事件发生率升高的风险。如患者超过 35 岁,双侧输卵管梗阻,或同时合并卵巢储备功能下降,或Ⅲ期以上的子宫内膜异位症,建议直接行 IVF 助孕^[3]。

2.1.2 人工授精(IUI) 此适用于年轻、卵巢功能储备良好、至少一侧输卵管通畅、男方精液正常或稍弱的患者,但目前单侧输卵管堵塞的最佳治疗方案尚未确定。在一项 38 岁以下,未治疗单侧输卵管梗阻患者和不明原因不孕患者的研究中发现,单侧输卵管梗阻的患者 3 个周期的促排卵和 IUI 后的累积妊娠率为 30.9%,不明原因不孕组为 42.6%;中远端或远端输卵管阻塞的女性的累积妊娠率略低于近端输卵管阻塞的女性(19% vs 38.2%),虽差异无统计学意义,但显著低于不明原因的不孕女性(19% vs 42.6%)^[7]。我国输卵管性不孕诊治的中国专家共识中指出,卵巢储备功能正常、不合并其他不孕因素的单侧输卵管近端梗阻患者可考虑先促排卵 IUI,综合患者个体情况,

1 ~ 3 个周期未妊娠者可推荐行 IVF^[3]。

2.1.3 手术治疗 腹腔镜输卵管手术术中主要探查输卵管扩张程度、管壁厚度、伞端皱襞存在比例、周围粘连范围和致密程度,更适合于输卵管病变易处理、且不合并其他重要不孕病因的年轻患者^[3]。手术治疗的优点在于一次手术之后,患者术后每个月均可进行试孕,并且可以避免 IVF 相关风险。目前,美国 r-AFS 评分评估盆腔粘连情况(轻度 0 ~ 7 分,中度 8 ~ 19 分,重度 > 20 分),输卵管远端梗阻评分系统评估输卵管远端闭塞程度(正常 0 分,轻度 1 ~ 3 分,中度 3 ~ 10 分,重度 > 10 分),两者结合起来可能对盆腔粘连松解术后妊娠结局及不孕症发生概率有一定的预测价值:据报道,腹腔镜手术后患者的妊娠率可达 28% ~ 53%。其中正常及轻度患者术后妊娠率约为 60%;中 ~ 重度患者术后妊娠率下降至 30% ~ 40%,不孕症发生率上升至 40% ~ 50%^[8]。而 Cochrane 数据库中一篇综述报道,严重输卵管疾病患者手术后妊娠率竟低于 15%^[9]。因此,临床医生结合患者不孕因素指标,在术前应对患者进行充分的知情交代;术中根据输卵管病变情况,可结合我国输卵管性不孕诊治的中国专家共识,为患者选择适合的手术方式;术后也应告知患者自然受孕的预期值。

宫腔镜输卵管插管疏通术适用于输卵管近端梗阻的患者。但各项研究中术后妊娠率却有所不同。2014 年对 107 例输卵管近端梗阻患者的研究表明,输卵管插管疏通术后复通率为 61.9%;在至少一侧输卵管复通的患者中,43.0% 的患者在术后 2 年内成功自然受孕^[10]。而 De Silva 等^[11]的结果却发现,对单侧或双侧近端输卵管阻塞的患者进行插管疏通术后,患者的临床妊娠率为 27%;术后 6 个月、9 个月、12 个月、18 个月、24 个月、36 个月、48 个月患者的累积临床妊娠率分别为 22.3%、25.8%、26.4%、26.0%、27.0%、27.9%、28.5%。随着时间的延长,术后累积妊娠率有小幅上升,但并无明显差异。

介入输卵管再通术(FTR)适用于输卵管近端阻塞、通而不畅及怀疑输卵管假阳性堵塞患者。但对于输卵管病变较重者,可能存在再通失败、输卵管穿孔等风险,因此需要术前严格把握手术指征。FTR 后报道的复通率和术后妊娠率有很大差异,妊娠率在 10% ~ 50%,这可能与患者的不孕年限、不孕类型,术者的经验、所使用的设备有关^[12]。

上述手术方式虽可使患者成功获得妊娠,但手术存在出血、感染、降低卵巢储备功能、异位妊娠率升高等风险;另外,输卵管疾病的程度、盆腔是否存在异常解剖结构和术者的经验是否丰富是影响手术成功的重要因素。

2.2 特殊输卵管性病变的治疗方案选择

2.2.1 输卵管通而不畅 首先,在国外的文献或者指南中并没有“通而不畅”这个名词,而是由我国医生创造。其次,它目前并没有确切定义,主要根据输卵管形态及造影剂显影和弥散速度减慢来判断,具有明显的医生判断主观性。其原因可能包括:输卵管管腔内存在黏液栓、组织碎片或者轻度粘连、输卵管蠕动功能下降。根据现有国内文献,治疗手段有以下几种:期待疗法、输卵管通液术、介入再通术、中西药物治疗。但这些治疗手段效果评估都无法回避定义通而不畅的问题,因此有待更严格的 RCT 试验进行确证。有些研究者认为对输卵管通而不畅的患者可采取积极的介入再通术治疗后,其自然受孕率高于输卵管通液术^[13]。如患者不孕高危因素多,即使存在一侧输卵管通而不畅,建议直接行 IVF 助孕。而输卵管病变程度较轻且不合并其他重要不孕病因的年轻患者,可以考虑行介入再通术或腹腔镜手术治疗。

2.2.2 输卵管积水 输卵管积水由盆腔炎症造成,其对妊娠的危害包括:积水降低精子活力、影响卵巢血供、降低子宫内膜容受性、对胚胎造成毒性作用及机械冲洗作用。积水对输卵管造成的病变损伤和部位以及输卵管和卵巢粘连的情况与患者预后关系密切,据报道,行输卵管造口术后,患者临床妊娠率为 25% ~ 30%,甚至轻度损伤者的妊娠率可高达 70%^[14]。但输卵管造口术后异位妊娠率高达 10%,且纤维化的厚壁积水于输卵管造口术后复发率在预后不良组可高达 70%^[15]。因此处理方式需要生殖医生结合患者年龄、卵巢储备功能及术中输卵管功能进行综合评估。在高龄或重度积水的女性中,直接进行输卵管切除和 IVF 治疗可能最为合适^[15]。我国共识中建议行 IVF 前先行积水处理,可首选输卵管切除术或近端阻断术,在某些特殊情况下可考虑行栓塞术或输卵管积液穿刺抽吸^[3]。但每种处理方式各有利弊,主要争议在于手术操作对患者卵巢储备功能的影响程度,对术者技巧要求较高。

2.2.3 输卵管结核 生殖道结核(FGTB)多数继发于肺部或其他器官的结核,通过血行、淋巴途径或直接从腹部结核传播。在 FGTB 中,90%累及输卵管。HSG 是输卵管结核诊断和输卵管通畅度评估首选检查手段。输卵管结核在 HSG 中呈现:输卵管增粗、变硬、扭曲变形,呈“腊肠样”或“串珠样”改变,结节状输卵管炎,伞端粘连。腹腔镜下可表现为:输卵管干酪样坏死或纤维瘢痕样改变,各种类型的输卵管阻塞或输卵管积水,少数患者可出现输卵管积脓等。这类的输卵管其功能严重丧失,手术无法恢复正常盆腔解

剖关系,因此诊断为输卵管结核的患者在排除其他生殖道结核感染及抗结核治疗后,应直接行 IVF 助孕治疗。2019 年 Dai 等^[16]研究发现,输卵管结核组患者的 IVF/ICSI 妊娠率与对照组相比没有差异;流产、早产、产科并发症和新生儿问题的发生率也均未见差异。

2.3 输卵管病变术后助孕时机选择

2.3.1 期待疗法 + IUI 输卵管造影检查后,可根据患者年龄、不孕年限、不孕类型、男方精子活动率,可应用 Hunault 预后模型对患者 HSG 后 12 个月内自然受孕的可能性进行预测。如患者输卵管病变较轻且男方无严重少弱精子症,预测自然受孕的预后良好,在 X 线碘油 HSG 检查后 6 个月,患者累积持续妊娠率可达 40%;如果自然受孕的预后低于 30%,则考虑行 IUI^[17],IUI 异位妊娠率为 2.1% ~ 4.7%^[18];如行 1 ~ 3 个周期未妊娠者可推荐行 IVF^[3]。

2.3.2 手术治疗/IVF 宫腔镜输卵管插管疏通术:输卵管疏通术后 6 个月妊娠率进入平台期,存在再次发生阻塞的可能。因此,如术后 6 个月未孕,则推荐患者行 IVF(证据级别 1B)^[3]。

输卵管腹腔镜手术:重度输卵管病变术后建议直接行 IVF 助孕。腹腔镜手术后累积妊娠率在 1 年内上升速度最快,2 年内则达到平台期。因此轻 ~ 中度输卵管远端梗阻患者,术后尝试自然妊娠最佳时机为 1 年内(1B),1 年以上仍不孕可推荐行 IVF,2 年仍不孕者强烈推荐 IVF^[3]。另外,输卵管手术的潜在风险其一是异位妊娠,且输卵管损害的严重程度与该风险发生率呈正相关。有数据统计,输卵管整形术或松解术后异位妊娠率为 16%,轻度输卵管疾病经手术矫正后异位妊娠率为 1% ~ 10%,重度病变则可高达 40%;而 IVF 的异位妊娠率为 2.1% ~ 11%^[9]。因此根据术中情况,术后向患者告知自然受孕发生异位妊娠的风险,风险较高者可建议术后尽快行 IVF 助孕治疗。

3 结论

综上所述,输卵管病变是女性不孕症发病的重要因素之一,其检查手段可首选 HSG。根据输卵管病变分为近端梗阻、远端梗阻,根据严重程度可采用输卵管插管疏通术、腹腔镜手术、IUI 或 IVF 助孕方式。个体化方案的治疗效果很大程度上依赖于医生对于输卵管病变的理解、诊断和其手术水平,希望将来开展更多基于本病的临床研究,为输卵管性不孕的诊治提供高质量证据,并结合我国国情和输卵管性不孕的患者特点,予以相应的推荐意见。

参 考 文 献

- [1] Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. *Clin Biochem*, 2018, 62: 2-10.
- [2] Dishuck CF, Perchik JD, Porter KK, et al. Advanced imaging in female infertility[J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(11): 77.
- [3] 林小娜, 黄国宁, 孙海翔, 等. 输卵管性不孕诊治的中国专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(11): 1048-1056.
- [4] Briceag I, Costache A, Purcarea VL, et al. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery[J]. *J Med Life*, 2015, 8(2): 157-159.
- [5] Wang W, Zhou Q, Gong Y, et al. Assessment of fallopian tube fimbria patency with 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in infertile women[J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36(10): 2061-2069.
- [6] 张琬琳, 王晓红. 子宫内异位症相关不孕诊治指南解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(5): 341-343.
- [7] Farhi J, Ben-Haroush A, Lande Y, et al. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography[J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(2): 396-400.
- [8] Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, et al. Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(13): e14952.
- [9] Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 23(1): CD006415.
- [10] Hou HY, Chen YQ, Li TC, et al. Outcome of laparoscopy-guided hysteroscopic tubal catheterization for infertility due to proximal tubal obstruction[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21(2): 272-278.
- [11] De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, et al. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 836-852.
- [12] Al-Omari MH, Obeidat N, Elheis M, et al. Factors affecting pregnancy rate following fallopian tube recanalization in women with proximal fallopian tube obstruction[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(5): 110.
- [13] 曾 威. 介入再通术与通液术治疗输卵管通而不畅的疗效比较[J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(8): 73-74.
- [14] Gomel V. The place of reconstructive tubal surgery in the era of assisted reproductive techniques[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(6): 722-731.
- [15] Ng KYB, Cheong Y. Hydrosalpinx-salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 59: 41-47.
- [16] Dai W, Ma L, Cao Y, et al. In vitro fertilization outcome in women with endometrial tuberculosis and tubal tuberculosis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 17: 1-5.
- [17] Van Rijswijk J, Van Welie N, Dreyer K, et al. Tubal flushing with oil- or water-based contrast medium: can we identify markers that indicate treatment benefit[J/OL]. *Hum Reprod Open*, [2019-06-18]. <http://doi.org/10.1093/hropen/hoz015>.
- [18] Fang YY, Wu QJ, Zhang TN, et al. Assessment of the development of assisted reproductive technology in Liaoning province of China, from 2012 to 2016[J]. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18(1): 873.

(收稿日期: 2020-01-23)

文章编号: 1003-6946(2020)05-0338-04

内分泌代谢性不孕症患者的管理

张少娣, 张翠莲

(河南省人民医院生殖医学中心, 河南 郑州 450003)

中图分类号: R711.6

文献标志码: B

下丘脑-垂体-性腺轴(HPO轴)是影响生育力的重要内分泌系统, 机体其他内分泌代谢性疾病会影响HPO轴的正常功能从而导致生育力低下甚至不孕症, 例如代谢综合征、甲状腺/肾上腺功能异常等疾病由于影响外周雄激素和雌激素及垂体卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)分泌, 而导致HPO轴功能异常。在不孕症门诊或者生殖医学中心内分泌代谢性疾病导致的不孕症或者其他因素导致的不孕症伴发内分泌代谢性疾病越来越受到重视, 但是内分泌代谢性不孕症患者的诊疗及管理尚无共识, 本文拟重点讨论该类不孕症的规范化管理。

1 代谢综合征性不孕症患者的管理

代谢综合征诊断标准: 具备以下3项或以上即可作出诊断: ①腹型肥胖: 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm; ②血压增高: 血压 $\geq 130/85$ mmHg 和(或)已确诊为高血压并治疗者; ③血脂异常: 空腹甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L, 空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L, 或确诊血脂异常并药物治疗者; ④高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或糖负荷后2小时血糖 ≥ 7.8 mmol/L, 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者^[1]。

1.1 代谢综合征对女性生育力的影响 女性肥胖、高血糖与月经失调、排卵障碍及卵巢对促排卵药物的反应性降低有关。此外, 母婴并发症的风险增加如妊娠期糖尿病和高血压、子痫前期、早产等^[2,3]。高脂血症对生育力的影响往往与PCOS、肥胖、内分泌紊乱等导致的排卵障碍有关。有研究表明脂质代谢物在卵母细胞的成熟、受精以及胚胎的发育中都起着至关重要的作用^[4,5]。丁凤娟等^[6]的研究发现, PCOS患者合并胰岛素抵抗与肥胖均会导致体外受精-胚胎移植(IVF-ET)胚胎着床率和临床妊娠率下降, 且肥胖可加剧PCOS患者的胰岛素抵抗程度。

1.2 代谢综合征对男性生育力的影响 男性代谢综合征对生育力的影响包括生殖内分泌异常、勃起功能障碍、精液参数异常等。肥胖男子体脂量明显增加, 脂肪细胞芳香化酶P450活性增高, 使雄激素较多地转化为雌激素, 抑制垂体促性腺激素的分泌, 使睾丸

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2018YFC1002106)

通讯作者: 张翠莲, E-mail: luckyzcl@qq.com