

# 子宫内膜异位症相关性不孕的诊断及治疗研究

刘秀娟, 刘 辉

(解放军第二五四医院妇产科生殖中心, 天津 300142)

**摘 要:**子宫内膜异位症是影响育龄期妇女生育能力的常见因素,其导致不孕的原因包括:腹腔液性质改变、盆腔结构异常重构、子宫内膜容受性改变等。外科手术是目前最主要的治疗手段,但子宫内膜异位症的类型、病程、程度对手术方式的选择均有影响。近年来辅助生殖技术在子宫内膜异位症相关不孕患者的治疗中,占据了越来越重要的地位。

**关键词:**子宫内膜异位症;不孕;辅助生殖;腹腔镜

中图分类号:R711.71

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.012

文章编号:1006-1959(2018)14-0035-04

## Diagnosis and Treatment of Endometriosis Related Infertility

LIU Xiu-juan, LIU Hui

(Gynecology and Obstetrics and Reproduction Center, 254th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Tianjin 300142, China)

**Abstract:** Endometriosis is a common factor affecting fertility of women of child bearing age. The causes of infertility include changes in the nature of celiac fluid, abnormal remodeling of pelvic structure, changes in endometrial receptivity and so on. Surgical treatment is the most important treatment at present, but the type, course and degree of endometriosis have influence on the choice of operation mode. In recent years, assisted reproductive technology has played a more and more important role in the treatment of endometriosis related infertility.

**Key words:** Endometriosis; Infertility; Assisted reproduction; Laparoscopy

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是一种常见的妇科疾病,多发生于育龄期女性<sup>[1]</sup>。本病是由于有活性的内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置而形成,输卵管是连接盆腔与子宫的自然通道,也是形成EMS的解剖基础<sup>[2,3]</sup>。EMS发生机制尚不明确,最公认的是“子宫内膜种植学说”<sup>[4]</sup>。有研究显示,约40%的不孕症女性合并存在EMS,且40%-50%的EMS患者合并存在不孕症,两种病症相互影响。目前,关于EMT合并不孕症的治疗尚未取得共识。本文就子宫内膜异位症与不孕相关性研究的进展作一综述。

### 1 EMS与不孕相关的病理生理机制

目前,学者普遍认为EMS与不孕有着明确关系,但具体机制尚不明确。可能的因素包括:①腹腔内环境改变<sup>[5]</sup>:育龄期EMS患者的腹腔液性质显著不同与同年龄段女性,主要表现为巨噬细胞大量增殖活化,促炎症因子及血管生成因子高水平释放、自然杀伤细胞及T淋巴细胞功能数量可能维持在正常水平,但功能明显低下。细胞因子数量及功能的异常,可直接影响精子的固定与活动,阻碍受精卵形成。②盆腔结构异常重构<sup>[6]</sup>:轻度EMS是否影响患者生育功能尚无定论,但对盆腔形态及解剖结构无明

显影响。中重度EMS可合并存在盆腔结构的扭曲、闭塞,导致不孕。③卵巢储备功能降低<sup>[7]</sup>:卵泡液微环境是决定卵母细胞质量的最基本因素,EMS患者卵泡期延长、生长速度缓慢、优势卵泡直径较小,受精率显著较低。有一些研究者尝试采用抗氧化剂,如VC、VE等,改善卵泡微环境,已取得一定的成效。④子宫内膜改变<sup>[8]</sup>:子宫内膜的变化,可使整合素、选择素、钙黏素等细胞粘附因子表达缺失,这些因子是胚胎与内膜相互作用的基础,一旦缺乏,会导致子宫容受性下降。同时,EMS患者的在位内膜中IgG、IgA水平上升,淋巴细胞增加,可导致胚胎植入异常。

### 2 临床诊断要点

子宫内膜异位症的临床诊断主要依靠病史询问与妇科检查,患者常表现为育龄期妇女继发性痛经并进行性加重,伴(或不伴)不孕,体格检查时扪及盆腔痛性结节或宫旁有不可推动的囊性包块。在盆腔以外部位的子宫内膜异位症常有周期性变化。例如,若发生在泌尿道,则会有尿频、尿痛、血尿等;发生于消化道,则表现为便秘、便血等排便习惯及大便性状的异常改变;发生于呼吸道,可出现经期咯血。

**2.1 病史** 重点询问记录不孕时间、月经史及痛经史、孕产史及分娩史,对痛经、性交痛等病史者,应尤其注意疼痛出现时间、程度、持续时间及与正常月经和剖宫产、人工流产术等手术的关系。痛经是EMS的主要症状之一,且多为继发性。常表现为月经来潮

作者简介:刘秀娟(1983.1-)女,河北张家口人,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇产、辅助生殖

通讯作者:刘辉(1964.11-)女,河北石家庄人,本科,副主任护师,研究方向:护理管理

不痛,而在月经前、月经时及月经后任一时间点发生,疼痛一般较为剧烈,难以忍受,需卧床休息或药物止痛,疼痛程度与病灶大小无明显相关性。部分 EMS 还伴有月经量增多,这可能与卵巢功能异常有关,也可能与同时合并存在的子宫腺肌病或子宫肌瘤有关。约 50% 的患者合并存在慢性盆腔痛,主要由异位病灶中反复出现少量出血引起的粘连导致。

**2.2 妇科检查** 三合诊是 EMS 最重要的体格检查。EMS 患者子宫后倾,直肠子宫陷凹、宫骶韧带等部位可扪及触痛性结节,若行肛诊则更为明显。卵巢 EMS 可在附件处扪及囊性包块,特点是囊厚、固定,并随月经期时期有规律地增大缩小。若 EMS 累及直肠阴道隔,可在相应部位扪及或直视到隆起的紫蓝色结节。

**2.3 实验室检查** ①血清 CA125:血清 CA125 水平检测对 EMS 有一定的诊断价值,但敏感度、特异性较低。赵彩琴等<sup>[9]</sup>发现,轻型 EMS 患者与子宫肌瘤患者的 CA125 水平无明显差异,但重度 EMS 患者的 CA125 水平则显著高于子宫腺肌症及子宫肌瘤患者。刘颂平等<sup>[10]</sup>进一步研究后报道称,Ⅰ、Ⅱ期 EMS 患者的血清 CA125 水平与对照组比较无明显差异,但在Ⅲ、Ⅳ期患者中,敏感性与特异性显著升高,分别为 61.1%、87.5%。因此,对于轻症 EMS 患者而言,血清 CA125 不能单独用于诊断或鉴别诊断。但对重症患者而言,血清 CA125 水平升高可能提示疾病处于进展期,可用于监测和疗效判断。②抗子宫内膜抗体 EMAb:EMAb 是一种以子宫内膜为靶抗原,可异常激活机体免疫系统的一类自身抗体。梁艳等<sup>[11]</sup>联合检测了 EMS 患者血清 CA125 及 EMAb 水平,结果发现,EMS 患者血清 EMAb 水平明显升高,且血清 CA125、EMAb 及二者均为阳性诊断子宫内膜异位症的敏感性分别为:59.82%、63.39%、51.78%,特异性分别为:88.39%、86.60%、100%。韩玉双等<sup>[12]</sup>根据 EMS 分期将患者分为Ⅱ期以下组、Ⅲ期组及Ⅳ期组,结果发现,研究组不同分期间均以Ⅳ期组 CA125、EMAb 含量最高,且 CA125 及 EMAb 含量与 EMS 分期间存在显著的正向直线相关。因此,认为 EMS 患者 CA125、EMAb 水平与病情分期存在显著相关性。

**2.4 特殊影像学检查** B 超,其是彩色多普勒超声,是目前辅助诊断 EMS 的简单易行的方法。卵巢 EMS 的声像表现是卵巢壁厚,包块大小不一,与周围粘连不清,如伴有囊内出血,则表现为大小均一的

细小反射光点。包括 5 种类型:①均匀点状型;②囊肿型;③混合型;④多囊型;⑤实体型盆腔内 EMS 表现为囊内光点增多,月经后囊性包块增大、变圆,此时易被误诊为卵巢囊肿。超声检查无创、快速,可重复性好,但漏诊率、误诊率偏高,必须结合病史询问及体格检查综合判断。CT 检查是诊断 EMS 的常用手段之一,但特异性低不能单独用于确诊 EMS。在不同学者的研究中,影像学描述也不尽相同。邓娟<sup>[13]</sup>等通过分析 17 例重症 EMS 患者的 CT 图像后发现,EMS 患者大多数病变处于脂肪层,仅有少数的病变深入直达腹直肌。邵玲等<sup>[14]</sup>结合 EMS 患者 CT 征象及临床表现后认为,EMS 的临床诊断中应结合疾病的发病机制、临床主要症状与体征及相应的辅助检查进行确诊,并重点做好与子宫肌瘤、囊腺瘤、卵巢单纯性囊肿、囊腺癌等疾病的鉴别。但一般而言,EMS 囊肿在 CT 检查下时可有如下征象:①子宫临近组织有囊性病变,强化后,囊壁有轻、中度强化表现。②特征性表现:囊内有凝血块时,可有局灶性强化。③“卫星囊”征象:囊内反复出血,囊壁完整性被破坏,出现缝隙,内容物渗出后发生再包裹,大囊外再形成子囊。EMS 病灶随雌激素变化,反复发生周期性出血、组织纤维化,这构成了 MRI 表现的基础。出血程度、出血量、部位不同,MRI 下表现都会有所差异,不同的脉冲序列也有影响。当超声不能明确诊断时,MRI 的应用效果较好。常表现为:①呈圆形或类圆形,常多发,直径 2~10 cm 最常见,小囊之间相互聚集、挤压,相邻囊壁紧贴处呈三角形。②病灶信号:T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 加权像均呈高信号,但 T<sub>1</sub> 为脂肪样高信号,T<sub>2</sub> 为液性高信号,这是 EMS 的典型表现。③病灶部位:双侧多见,也可单侧。④粘连征象:病灶分界不清,向子宫后方发展,直肠被向前牵扯。对于发生在骶前、阴道直肠隔的病灶,MRI 诊断效果强于腹腔镜。

### 3 EMS 不孕的手术治疗

EMS 患者常合并存在骨盆疼痛、盆腔粘连、附件包块等,尤其中重度患者,药物反应性差,手术常常是首选也是唯一能彻底治愈的治疗手段<sup>[15]</sup>。外科干预的目的在于彻底清除异位内膜,清扫炎症病灶。主要的手术方式包括<sup>[16,17]</sup>:EMS 囊肿剥除术、消融术、抽吸术等。但在卵巢功能保护方面,没有任何一种手术方式表现出更为独特的优势。手术治疗的最大的优势在于术后生育能力恢复快,有研究表明<sup>[18]</sup>,保守性手术后的自然妊娠率略高于 50%,且 EMS 程

度越轻,自然妊娠率越高。早期的研究报道称<sup>[19]</sup>, I ~ II 期 EMS 相关不孕患者术后自然妊娠率为 89%, III ~ IV 期约为 56%。但手术治疗也存在不可避免的缺点,如控制性超排卵反应性的降低、卵巢储备功能受损、术后 EMS 高复发率等。随着我国全面开放二胎,有生育要求女性的年龄越来越大。因此,目前认为的手术标准需符合以下条件<sup>[20]</sup>:①卵巢储备功能良好;②无卵巢手术史;③单侧病变和快速生长。相反地,若患者存在卵巢手术史、卵巢储备功能明显降低或存在双侧巧克力囊肿的患者,应直接行体外受精-胚胎移植助孕,不考虑手术治疗。手术治疗 EMS 相关不孕的争议较大,治疗方案的选择往往依赖于医师的临床经验及医院技术条件。手术的时机应综合考虑患者病程、年龄、卵巢储备功能等,而疾病分期并不是最主要因素。但一般认为,在 EMS 早期实施手术,更有利于提高妊娠率。

#### 4 人工辅助生殖技术

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),是指采用辅助手段使不育夫妇妊娠的技术,主要手段包括人工授精(AI)、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)及其衍生技术等<sup>[21]</sup>。ART 技术的飞速发展,为 EMS 相关不孕患者提供了新的治疗方法,同时为 EMS 与不孕关系的基础研究提供了条件。但 ART 有时并不能完全取代外科手术,尤其对于 EMA 患者而言<sup>[22]</sup>。目前认为,对合并 EMS 的患者实施 IVF 治疗,可能存在三种临床结局<sup>[23]</sup>:①异位内膜对妊娠率无影响;②异位内膜虽然对妊娠率无影响,但会降低受精率、卵细胞数量;③异位内膜会直接影响妊娠率。有观点认为,对于病灶位置较深的 EMS 患者,在行 ART 前加做手术治疗能有效改善妊娠率,但也有相反观点认为手术疗效并不明显,甚至还有研究报道认为,ART 前的手术治疗会降低妊娠成功率,这是由于手术会降低卵巢的储备功能及控制性超排卵的反应性<sup>[24]</sup>。Garcia 等实施的一项病例对照研究发现,对两组卵巢 EMS 患者分别采用“手术加 ART 治疗”及“期待疗法加 ART 治疗”,结果发现,ART 前的手术治疗的妊娠率并没有明显高于期待疗法组患者,尤其对于存在双侧病变、卵巢功能下降,或有巧克力囊肿手术史的患者中,远期卵巢功能受损明显。因此,目前主流观点认为,对于 IV 期 EMS 相关的不孕,不行手术治疗而直接采用 IVF-ET,但对于其他分期的 EMS 相关不孕治疗策略,尚未达成一致<sup>[25]</sup>。原则上,除非子宫内膜异位囊肿直径>3 cm,否则一

般不选择在 ART 前手术。

#### 5 药物治疗

EMS 治疗药物的基本原理是阻止卵巢功能,同时也能起到避孕作用,如达那唑、促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)、黄体酮等。这些药物能有效缓解疼痛,并且减少手术并发症的发生。长效 GnRHa 对子宫内膜细胞增殖的抑制作用明显,并可促进其凋亡,降低血管内皮生长因子的表达水平,提高血液及腹膜中相关细胞因子水平<sup>[26]</sup>。许多研究均发现<sup>[27,28]</sup>, EMS 患者采用 GnRHa 治疗后,卵巢功能抑制明显,子宫内膜不再变化,此时辅助中药或其他药物治疗,可修复子宫增加其容受性,从而改善 ART 治疗后的妊娠率。但单独的药物对 EMS 相关不孕的疗效并不可靠,因为 GnRHa 抑制卵巢功能的窗口期短,患者一旦排卵而停药后,EMS 复发的可能性大,各种炎症因子的表达水平上调会再次影响卵子功能,妊娠成功率不能得到保证,往往只能作为外科手术或 ART 的辅助治疗<sup>[29,30]</sup>。在 ART 前应用一段时间的 GnRHa,能有效改善卵巢及腹膜内环境,发挥药物治疗的最大功效。但 2012 年发表的 ASRM 共识<sup>[31]</sup>认为,药物治疗只会延迟生育,对增加妊娠率并无明显作用,因此不推荐使用。药物可延缓 EMS 患者术后复发,但并不能改善生育能力,且术后药物治疗会导致妊娠延迟,对尚有生育要求的 EMS 合并不孕女性,术后不应采用药物预防复发。

#### 6 总结与展望

EMS 相关不孕的治疗首要的是综合评估患者的生育能力、再生育要求、病程与严重程度以及其他不孕因素。手术仍然是最主要的治疗方案,但应尽量在 EMS 早期进行,随着病情进展,术后自然妊娠率也不可避免的逐渐下降。药物治疗是重要的辅助手段,但目前认为,药物只能延缓复发,对尚有生育要求的 EMS 相关不孕者,术后不推荐采用药物治疗。ART 技术的发展使得 EMS 不孕患者妊娠率显著提高,但并不能完全取代外科手术。对待 EMS 相关的不孕患者,临床医师应遵循个体化治疗理念,提高妊娠率,减少复发。

#### 参考文献:

- [1]彭靖,张萌,李桂玲.子宫内膜异位症相关不孕的治疗进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(1):82-86.
- [2]宋景艳,孙振高,王爱娟,等.中药复方改善子宫内膜异位症相关性不孕症妊娠率的系统评价[J].世界中西医结合杂志,2017,12(1):18-22.

- [3]曾庆红,赵红杉.地屈孕酮联合来曲唑治疗子宫内膜异位症的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):304-306.
- [4]许晓月,骆黎静,魏薇.miR-15b、miR-17-5p、miR-222 对子宫内膜异位症血管形成的影响[J].中华妇产科杂志,2016,51(12):934-937.
- [5]Miller JE,Ahn SH,Monsanto SP,et al.Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility[J].Oncotarget,2017,8(4):7138-7147.
- [6]Prescott J,Farland LV,Tobias DK,et al.A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility[J].Human Reproduction,2016,31(7):1475.
- [7]Santulli P,Lamau MC,Marcellin L,et al.Endometriosis-related infertility:ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility[J].Human Reproduction,2016,31(8):1765.
- [8]Thiruchelvam U,Wingfield M,O'farrelly C.Increased uNK Progenitor Cells in Women With Endometriosis and Infertility are Associated With Low Levels of Endometrial Stem Cell Factor[J].American Journal of Reproductive Immunology,2016,75(4):493-502.
- [9]赵彩琴.血清和腹腔液 CA125 在子宫内膜异位症和子宫腺肌症诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2016,31(1):58-59.
- [10]刘颂平,殷新明,温坚.血清 CA125 联合 ALDH1 检测在子宫内膜异位症诊断和术后随访中的应用[J].西安交通大学学报(医学版),2016,37(4):578-581.
- [11]梁艳,张媛媛.联合检测血清 CA125 及 EMAb 对子宫内膜异位症的诊断价值研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(54):10566-10566.
- [12]韩玉双,马凤英,孙晓燕,等.血清 CA125、MMP-3 及 EMAb 水平与子宫内膜异位症的相关性分析[J].医疗装备,2016,29(8):7-8.
- [13]邓娟.子宫内膜异位症的影像学诊断研究[J].基层医学论坛,2016,20(1):79-80.
- [14]邵玲.CT 对诊断子宫内膜异位症的价值分析[J].航空航天医学杂志,2018,29(1):53-54.
- [15]张晓兰,李霞.腹腔镜手术联合辅助生殖技术治疗子宫内膜异位症不孕效果探讨[J].中国妇幼保健,2016,31(5):1108-1110.
- [16]李境.腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症合并不孕的临床分析[J].中国医药科学,2016,6(4):61-63.
- [17]陈帆,杨华娣.腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症不孕的临床疗效研究[J].中国内镜杂志,2016,22(9):71-74.
- [18]Agic A,Küpker W.The battle with the hydra: Endometriosis and infertility-how radical should surgery be[J].Der Gynkologe,2017,50(12):1-5.
- [19]李晓虹,曾荔苹,何芳,等.EMs 生育指数对 III-IV 期 EMs 合并不孕术后非 ART 妊娠结局的预测价值[J].国际妇产科学杂志,2015,42(6):705-707.
- [20]Rodríguezpurata J,Cervantes E,Luna M,et al.What is the true role of surgery in the infertility associated with endometriosis[J].Ginecol Obstet Mex,2016,84(1):37-45.
- [21]马黔红.辅助生殖技术的新进展[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(1):4-7.
- [22]Senapati S,Sammel MD,Morse C,et al.Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes:an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database[J].Fertility&Sterility,2016,106(1):164-171.
- [23]Yamamoto A,Johnstone EB,Bloom MS,et al.A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes[J].Journal of Assisted Reproduction&Genetics,2017,34(6):1-10.
- [24]李铭婷,阎雪,曹明雅,等.未行手术治疗的卵巢子宫内膜异位囊肿对体外受精-胚胎移植结局的影响[J].河北医科大学学报,2017,38(1):33-37.
- [25]李艳梅,王乃辉,岳丰,等.不同手术方式处理卵巢子宫内膜异位囊肿对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].生殖医学杂志,2017,26(6):557-561.
- [26]任玮玮,南蓓蓓,马宝杰.子宫内膜异位症腹腔镜术后应用 GnRHa 联合反加疗法的疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(4):178-179.
- [27]Surrey E,Katz-Jaffe M,Kondapalli L A,et al.Prolonged administration of GnRH agonist (GnRHa) prior to embryo transfer (ET) in endometriosis(ENDO) and integrin(INT) negative patients: the impact of freeze-all cycles [J].Fertility&Sterility,2016,106(3):e269-e269.
- [28]燕伟.重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用 GnRHa 及反向添加疗法的临床效果[J].中外医学研究,2016,14(26):130-131.
- [29]赵海瑞,蔡海瑜,高红.GnRHa 联合雌激素治疗对子宫内膜异位症卵巢功能的影响[J].现代医药卫生,2017,33(6):868-870.
- [30]覃晓玲,左月英.GnRHa 对子宫内膜异位症术后的临床分析[J].实用妇科内分泌杂志:电子版,2016,3(17):189-190.
- [31]杜尚明,马梦君,林淡钰,等.PCOS 对女性健康影响的共识:ESHRE/ASRM 在阿姆斯特丹发起的第三届 PCOS 共识研讨会(下)[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2013,32(3):369-372.

收稿日期:2018-4-17;修回日期:2018-5-9

编辑/王朵梅