

子宫内膜异位症相关不孕的研究概况

★ 殷莉 (南京中医药大学 2005 级硕士研究生 南京 210029)

关键词: 子宫内膜异位症; 不孕; 综述

中图分类号: R 711.71 文献标识码: A

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是不孕的主要原因之一。据统计^[1],处于生育期的 30~40 岁妇女至少有 25% 的人患有 EM,其中 30%~50% 的 EM 患者不孕。EM 患者中不孕人群为非 EM 人群的 20 倍。2000 年 Buyalos^[2] 等首次提出“Endometriosis-associated infertility”,即内异症性不孕症。

1 EM 相关不孕的发病机理

EM 与不孕的关系已得到众多学者的认可,其发病机制尚未完全阐明,现多认为 EM 相关不孕可能与下列因素有关:

1.1 输卵管功能障碍

重度 EM 的盆腔粘连和卵巢巧克力囊肿,导致输卵管卵巢之间解剖关系改变,干扰伞端纤毛运动及输卵管蠕动,影响拾卵的机制及卵子的输送。当有大的卵巢巧克力囊肿及粘连存在时,阻塞首先发生在输卵管远端,近端阻塞可能发生在宫腔内或严重的浆膜异位内膜种植。EM 的腹腔液中, Sugami^[3] 描述了一种阻止拾卵的蛋白,形成一层腹膜覆盖在伞端纤毛上,在腹腔镜下通液看到 17.5% 的病人有膨胀的腹膜,这个膜的去除,可解释在造影或输卵管通液后生育力的增加;腹腔液中巨噬细胞增多,输卵管内也存在巨噬细胞,与腹腔巨噬细胞呈正相关,这些活性巨噬细胞可通过对输卵管内精子的吞噬作用或细胞毒作用而干扰受孕。

1.2 卵巢功能改变

EM 病灶最好发病部位为卵巢,这与卵巢组织的易感性相关。卵巢的生发上皮非常活跃,对子宫内膜特别敏感,因此移植力最高,卵巢位于输卵管伞端紧邻,表面外形不规则,为异位内膜提供了较好的附着并种植条件。卵巢有丰富的血管供应,有排卵裂孔并有高浓度的类固醇激素,以上均有利于异位内膜的种植生长。越来越多证据提示 EM 患者卵泡

发育受损^[4],表现为卵泡期延长,卵母细胞质量下降,受精率下降。有人提出 EM 患者可能有黄体化未破裂卵泡综合征(LUFS)、黄体期功能失调、卵泡发育异常和多个黄体生成素高峰^[5],但此学说尚未得到验证和人们的认同。

1.3 腹腔内环境变化

近年来,EM 患者的腹腔内环境,逐渐为学者所关注。EM 患者腹腔液中的白细胞介素 IL-6 的分泌增加,通过调节 T、B 淋巴细胞功能、激活巨噬细胞等途径加速子宫内膜局部的免疫和炎症反应,并由免疫细胞释放一系列活性因子,促进异位内膜转移、定位与生长,从而促进了 EM 的发展。血管内皮生长因子(VEGF)是一种关键的促血管形成的多肽类生长因子,它可直接而特异地作用于血管内皮细胞,导致新生血管形成,为脱落的子宫内膜接触并种植在腹膜上提供了足够血液供应,并为种植灶子宫内膜的快速生长提供大量的新生血管,是促成 EM 患者不孕的重要因素^[6]。

1.4 PG 影响

PG 对女性生殖系统有多种影响,在 EM 患者腹腔液中,PG 分泌代谢的变化与不孕有关。PG 的升高,影响输卵管肌肉的收缩,进而影响拾卵的机制及卵子的输送。内异症患者腹腔内 PGE₂ 可能诱导血管内皮生长因子的表达和细胞侵袭性的增加^[7],有利于子宫内膜细胞发生粘附、血管形成和种植等。PGE₂ 的升高,还可能引发未受到调控的雌激素生成,因此,在内异症的发展中起到重要的作用。据报道^[8],内异症患者的腹腔内巨噬细胞激活,环氧合酶 2 的过度表达,也是导致腹腔液中 PG 含量升高的主要原因之一。

1.5 自身免疫因素

近年来,对 EM 患者免疫功能状态的研究引起学者广泛关注,免疫失调、细胞因子异常分泌,被认

为很可能是造成不孕的直接原因^[9,10]。近年来,越来越多的试验性研究发现,内异症患者腹腔液中细胞成分和细胞因子等物质含量的改变可引起不孕^[11]。EM 患者的子宫内膜中 IgA、IgG 抗体和淋巴细胞升高,这会引起子宫内膜感受性和胚胎种植的异常^[12]。

1.6 胚胎植入损伤

EM 妇女的子宫内膜功能异常会降低生殖能力。有资料报道^[13,14],EM 妇女在胚胎植入期会有子宫内膜表达 $\alpha\text{v}\beta$ 整合素(细胞粘附分子的一种)降低和与 L-片断(覆盖在胚泡表面滋养层的蛋白)内膜配基组织相关酶的低水平表达,这些数据表明内膜功能的异常可能诱发 EM 的发展和损伤植入的胚胎。

2 治疗原则与方法

目前国内外常用的治疗方法主要有期待疗法、药物、手术、手术-药物联合、辅助生殖技术等。然而目前尚未有一种疗法能够完全治愈 EM 患者,提高妊娠率、缓解疼痛、减少复发已成为治疗的主要目的。

2.1 期待疗法

EM 患者可以自然妊娠。此法适用于病变轻微、无症状或症状轻微患者。据统计^[15],轻度 EM 不孕患者观察 5~12 个月,50%~75%可自然妊娠,与保守手术和药物治疗效果相当。一旦妊娠,病变组织多坏死萎缩,分娩后症状缓解甚至消失^[16]。

2.2 药物治疗

传统的药物孕激素、17 α -乙炔睾酮、孕三烯酮等通过“假孕”或“假绝经”达到卵巢抑制,治疗 EM 的效果肯定,但只能暂时抑制病情而不能治愈,停药后复发率高。而且由于药物治疗能有效抑制排卵,从而在治疗期间延滞了自然妊娠的机会。因此认为,药物治疗对于治疗 EM 相关性不孕症并无单独应用的价值。而且大量的 RCT 结果已证实,单纯药物治疗对于早期内异症性不孕无益处。

促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)是治疗重症 EM 和助孕术前准备的重要药物,研究表明,使用长效 GnRH-a 可抑制子宫内膜细胞增殖,促进凋亡,降低 VEGF 表达^[17],并且使用长效 GnRH-a 进行降调可提高 IVF 的妊娠率。Surrey^[18]等对 III~IV 期 EM 伴发不孕的患者进行了随机对照研究,结果也表明在 ART 以前运用 GnRH 明显提高妊娠率。GnRH-a + IVF-ET 方案同样适用于手术治疗后的 EM 患者。所以 GnRH-a 的应用改善 IVF 的助孕结果已是无可争辩的。

2.3 手术治疗

目前多数认为手术是治疗的首要措施。手术可以明确诊断,估计病变程度、类型,并可以去除病灶、纠正盆腔异常解剖关系、改善盆腔环境,有助于妊娠。EM 相关不孕患者的手术治疗多为保留其生育功能的保守性手术,包括剖腹手术和腹腔镜,并且是越早治疗效果越好。研究证实,手术可使患者较快恢复生育力,保守性手术术后的妊娠率为 40%~60%^[19]。但生育力的恢复随着术后时间的推移而降低。

2.3.1 剖腹手术(abdominal operation, AO) AO 适用于粘连广泛,病灶巨大,特别是巨大的卵巢巧克力囊肿患者。对于重度 EM 性不孕其症状有明确手术指征者也选择剖腹手术,术后妊娠率仅为 33%^[16]。

2.3.2 腹腔镜手术(laparoscopic operation, LO) LO 具有损伤小、出血少、恢复快、粘连程度轻等优点,其价值在于不仅可直接观察盆腔内情况,明确病变的剖位、性质、程度,同时可明确输卵管通畅情况及解剖改变,并对病变的输卵管、卵巢、子宫及盆腔病灶进行一定的手术治疗,恢复盆腔的正常结构及内环境,使患者尽快获得生育机会。Malinouski^[20]报道 EM 腹腔镜治疗后平均妊娠率为 50%(34%~80%)。对于 EM 患者,仅表现为不孕而没有任何临床表现如痛经、腹痛及子宫后位,子宫活动度受限等体征与子宫内膜异位的典型症状,单纯依据临床表现、B 超等辅助检查,很难发现早期异位灶。这类患者不具备剖腹手术的指征,只能通过腹腔镜手术确诊。电视腹腔镜手术视角佳,对直肠子宫陷凹、宫骶韧带及阔韧带的后叶病灶容易发现,所以腹腔镜手术已成为诊断 EM 的金标准。

术后 1 年至 1 年半以上,获得妊娠的机会大大下降。据统计,绝大多数妊娠发生在术后 1 年内,特别是术后半年内,因此要好好把握术后半年的“黄金时期”,积极指导患者生育,对内异症患者不能手术恢复者,建议尽早取得辅助生育措施。

2.4 人工辅助生殖技术(ART)

辅助生殖技术是近年来治疗异位症不孕的重要方法,近年来逐渐成为 EM 相关不孕患者的一线治疗方案。

2.4.1 宫腔内人工受精 IUI(intealute rine insemination) Tummon^[21]对 103 例轻度 EM 患者随机分为两组,一组行宫腔内人工授精(IUI)治疗(127 个周期),对照组不采用任何促排卵方案(184 个周期),结果显示,IUI 组活产率(17%)显著高于对照

组(2%)。目前很多人主张用控制性促超排卵(COH)结合宫腔内人工受精(COH+IUI),可达到很高的妊娠率。

2.4.2 体外受精-胚胎移植(IVF-ET) 近 20 余年来体外受精与胚胎移植(IVF-ET)的进展不仅提供了治疗 EM 不孕的新方法,而且为研究 EM 对生殖各个环节如卵泡生长、发育、受精、胚胎发育和着床的影响提供了机会。Dmowski^[22]比较了用 IUI(202 例共 648 个周期)和 IVF-ET(111 例患者共 139 个周期)治疗 EM 患者的结果,2 组的妊娠率分别为 11% 和 47%。IUI 6 个周期的妊娠率分别为 15%、12%、8%、7%、7% 和 0%,累计妊娠率为 41%,IVF 3 个周期妊娠率分别为 47%、27%、33%,其累计妊娠率为 73%。可见,IVF-ET 能获得最大的妊娠率及最小的复发风险。

2.4.3 卵泡浆内单精子注射 ICSI(intracytoplasmic sperm injection) 最近国外学者认为在部分 EM 相关的不孕患者治疗中,由于卵细胞的质量较差,可以考虑应用 ICSI(体外受精技术)。

3 现状与展望

综上所述,EM 相关不孕的发病机理还不明确,其治疗至今仍十分棘手。手术是治疗第一选择,腹腔镜是诊断及治疗的最佳方法,药物治疗是不可缺少的辅助治疗,治疗方式的选择应根据具体情况,对患者的年龄、不孕时间的长短、家族史和盆腔疼痛情况给予全面考虑,及时与患者沟通,设计个体化的治疗方案,掌握好手术及其发病根源的揭示,使治疗手段更趋于特异性,新的研究应着手于从其发病源头上遏制其发展以达到减少和避免复发的目的,从而提高妊娠率。

参考文献

- [1] Gianetto Berrutti A, Feyles V. Endometriosis related to infertility[J]. Minerva Ginecol, 2003, 55(5): 407
- [2] Buyalos RP, Agarwal SK. Endometriosis-associated infertility[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2001, 12(5): 377~381
- [3] Yoshiki N, Taniguchi F, Tokushige M, et al. Use of the potassium tityl phosphate laser in the laparoscopic anterior rectum slicing operation[J]. Department of Obstetrics and Gynecology, 2005. 83(6): 1 837~1 841
- [4] Hock DL, Sharafik, Dagostino L, et al. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis[J]. J Reprod Med, 2001, 46(1): 7~10
- [5] Lebovic DJ, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis[J]. Fertil, 2001, 75(1): 1~10
- [6] McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis[J]. Hum Reprod Update, 2000, 6(1): 45~55
- [7] Brenner RM, Nayak NR, Slayden OD, et al. Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 955: 60~74
- [8] Meng-hsing W, Hsunny S, Chen-chung L, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and 3/2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2002, 8: 1 103~1 110
- [9] Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis associated infertility[J]. Gynecol Obstet Invest, 2002, 53(11): 19
- [10] Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial[J]. Hum Reprod, 2002, 17(2): 426
- [11] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility[J]. Fertil Steril, 2004, 81: 1 441~1 446
- [12] Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis[J]. J Clin Endocrinol metab, 1994, 79(2): 643~649
- [13] Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal fetal interface[J]. Science, 2003, 299(5605): 405~408
- [14] Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility[J]. Endocrinology, 2003, 144(7): 2 870~2 881
- [15] 郎景和. 子宫内异位症的临床病理类型及其对治疗的意义[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(11): 699~702
- [16] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 387~395
- [17] Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1 beta and vascular endothelial cell cultures from patients with endometriosis[J]. Hum Reprod, 2003, 18(9): 1 767~1 771
- [18] Surry ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 699~704
- [19] Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis associated infertility[J]. Am J Obstet Gynecol, 1986, 154: 613
- [20] Malinowski A, Nowak M, Macidek-Blowniewska G, et al. The place of laparoscopy in gynecological practice: useful technique for diagnostic and treatment of infertility and endometriosis[J]. Ginekol Pol, 2001, 72: 1 347~1 354
- [21] Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis[J]. University of Western Ontario, 1997. 68(1): 8~12
- [22] Dmowski WP, Pry M, Ding J, et al. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Institute for the Study and Treatment of Endometriosis, 2002, 78(4): 750~756

(收稿日期: 2007-03-27)