

影响腹腔镜下输卵管修复联合防粘连剂术后妊娠率和妊娠结局的多因素分析

肖 丽 沈利聪 黄 薇* 王秋毅 朱慧莉 刘 冬 雷海科

(四川大学华西二院妇产科, 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨影响输卵管性不孕患者行腹腔镜输卵管修复联合防粘连剂术后妊娠率和妊娠结局的因素, 比较术中使用氧化可再生纤维素膜 (Interceed) 与医用透明质酸钠凝胶 (欣可聆) 对术后妊娠的影响。 **方法** 随访我院 2009 年 5 月 ~ 2010 年 5 月因输卵管性不孕行腹腔镜下输卵管修复整形术的 172 例的妊娠率和妊娠结局, 对影响输卵管性不孕术后妊娠的有关因素 (包括年龄、不孕年限、既往腹腔镜手术史、不孕类型、术前子宫输卵管碘油造影提示的输卵管通畅情况、术中亚甲蓝通畅情况、输卵管盆腔分度) 进行多因素 Logistic 回归分析。并根据术中使用的防粘连剂分为 Interceed 组和欣可聆组, 比较 2 组术后妊娠率及妊娠结局。 **结果** 172 例中术后妊娠 46 例, 妊娠率 26.7% (46/172)。其中异位妊娠 7 例, 自然流产 4 例, 活产率 76.1% (35/46)。172 例中输卵管盆腔病变轻度、中度、重度的妊娠率分别为 50.0% (7/14)、32.9% (27/82) 和 15.8% (12/76) ($\chi^2 = 10.120$, $P = 0.006$), 其余各项因素均无显著性。经 Logistic 多因素回归分析, 输卵管盆腔病变分度是影响术后妊娠率的主要因素 (Wald $\chi^2 = 9.494$, $P = 0.002$)。Interceed 组和欣可聆组的妊娠率分别为 27.9% (24/86) 和 25.6% (22/86) ($\chi^2 = 0.119$, $P = 0.730$), 活产率分别为 79.2% (19/24) 和 72.7% (16/22) ($\chi^2 = 0.262$, $P = 0.609$), 差异均无显著性。 **结论** 输卵管盆腔病变分度是术后妊娠的主要影响因素, 输卵管性不孕腹腔镜术中使用 Interceed 或欣可聆患者的妊娠结局无差异。

【关键词】 输卵管性不孕; 妊娠; Interceed; 欣可聆

中图分类号: R713.5

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2012)07-0627-05

Multivariate Analysis of the Pregnancy Rate and Outcomes after Using Anti-adhesion Agents during Laparoscopic Fimbrioplasty/Neosalpingostomy Xiao Li, Shen Licong, Huang Wei, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective To compare the effects of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed) and hyaluronic acid gel (Singclean) that are used during laparoscopic fimbrioplasty/neosalpingostomy on the postoperative pregnancy rate and outcomes in patients with tubal factor infertility. **Methods** The postoperative pregnancy rate (PT) and pregnancy outcomes of 172 patients with tubal factor infertile, who received laparoscopic fimbrioplasty/neosalpingostomy from May 2009 to May 2010 in our hospital, were followed up. The patients were divided into Interceed and Singclean groups with 86 patients in each. The factors that influence postoperative pregnancy of patients with tubal factor infertility, including age, duration of infertility, history of laparoscopic surgery, type of infertility, preoperative fallopian tube patency tested by iodized oil, and the intraoperative tubal patency tested by methylene blue, and the grading of tubal and pelvic lesions, were analyzed with Logistic regression. **Results** Among the 172 patients, 46 patients were pregnant (rate of PT: 26.7%), including 7 cases of ectopic pregnancy, 4 cases of natural abortion, and 35 live birth (live birth rate: 76.1%). The rate of PT was significantly different among the patients with mild, moderate, and severe tubal and pelvic lesions [50.0% (7/14), 32.9% (27/82) and 15.8% (12/76), $\chi^2 = 10.120$, $P = 0.006$]. Logistic regression analysis revealed that PT was significantly related to the grading of tubal and pelvic lesions (Wald test: $\chi^2 = 9.494$, $P = 0.002$). No significant difference was found in the rates of PT and live birth rate between the Interceed and Singclean groups [27.9% (24/86) vs. 25.6% (22/86), $\chi^2 = 0.119$, $P = 0.730$; 79.2% (19/24) vs. 72.7% (16/22), $\chi^2 = 0.262$, $P = 0.609$]. **Conclusions** The grading of tubal and pelvic lesions is the main factor influencing postoperative pregnancy of tubal factor infertile patients. There is no difference between Interceed and Singclean in improving fecundity for infertile women during laparoscopic fimbrioplasty or neosalpingostomy.

【Key Words】 Tubal infertility; Pregnancy; Interceed; Singclean

* 通讯作者, E-mail: weihuang64@163.com

不孕症在我国育龄期妇女中发病率为 12.5%，其中输卵管性不孕是重要原因之一^[1]。盆腔炎症后或腹腔手术后的粘连是造成输卵管阻塞或积水的主要因素，尽管助孕技术在治疗输卵管性不孕中发挥巨大作用，但腹腔镜手术可通过分离粘连、疏通输卵管，达到自然受孕、改善妊娠结局的目的。和所有手术操作一样，术后组织修复过程造成的再次粘连和输卵管的再阻塞仍是输卵管手术的“瓶颈”。为预防手术后粘连的发生，除术中的轻柔操作、仔细止血、减少创面等措施外，术中应用防粘连制剂以预防和减少术后粘连发生是所有外科手术都极为重视的问题。迄今为止，已有大量防粘连制品问世，临床效果报道不一^[2-4]。氧化可再生纤维素膜（Interceed）是一种经氧化氮处理的可吸收人造纤维素片，可覆盖受损部位形成保护膜，抑制纤维生成，从而减少术后粘连^[5,6]。医用透明质酸钠凝胶（商品名：欣可聆）是一种主要成分为透明质酸钠的透明凝胶状液体，其分布于组织间隙，抑制成纤维细胞活性，参与伤口愈合，具有防粘连作用^[7]。目前，两者已广泛应用于外科、妇产科手术中。本研究随访我院 2009 年 5 月~2010 年 5 月因输卵管性不孕行腹腔镜下输卵管修复术并使用 Interceed 或欣可聆患者各 86 例，探讨影响术后妊娠率和妊娠结局的因素，以及使用 2 种防粘连剂的差异。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

因输卵管性不孕于我院行腹腔镜下输卵管修复整形术，病例纳入标准：①正常性生活未避孕未孕 1 年以上；②术前经子宫输卵管碘油造影（hysterosalpingography, HSG）诊断为一侧或双侧输卵管不通；③男方精液正常；④月经规律，无排卵障碍。病例排除标准：①多囊卵巢综合征等排卵障碍性疾病；②子宫病变如子宫黏膜下肌瘤、腺肌瘤等；③生殖器结核；④生殖道畸形；⑤合并心血管、肝、肾或血液系统等严重疾病。共纳入 172 例，年龄 21~45 岁，（29.9±4.6）岁；不孕年限 1~12 年，（4.2±2.8）年。子宫输卵管碘油造影诊断输卵管阻塞 303 条，通畅 24 条，通而不畅 17 条。术中使用 Interceed 或欣可聆各 86 例，两组之间根据年龄（≤35 岁、>35 岁），不孕年限（≤5 年、>5 年）以及术中输卵管盆腔病变分度（轻度、中度、重度）进行匹配。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 全身麻醉，人工气腹后腹腔镜下全面检查盆腹腔情况，根据盆腔粘连范围及程度进行输卵管盆腔病变分度评分^[8]，行盆腔粘连松解术，暴露输卵管及卵巢。根据术中所见输卵管粘连

和梗阻部位实施输卵管壶腹部及伞部成形术或造口术（341 条），或峡部-峡部吻合术（3 条）。子宫后位者均行子宫悬吊术。术毕行输卵管亚甲蓝通液试验检查输卵管通畅情况，充分止血及清洗盆腔。86 例将 Interceed 防粘连膜[美国 Ethicon 生产，国食药监械（进）字 2010 第 3641211 号]剪为 4 份，分别包裹左右侧输卵管和卵巢，另 86 例将欣可聆 15 ml（杭州协合医疗用品有限公司生产）直接涂抹于输卵管卵巢表面及手术创面。

1.2.2 术中输卵管盆腔病变分度^[8] 手术中观察输卵管与卵巢形态：轻度，输卵管积水直径 < 1.5 cm，或无积水，输卵管伞可见，输卵管或卵巢周围无明显粘连，术前 HSG 示输卵管形态正常；中度，输卵管积水直径 1.5~3.0 cm，伞的结构需要辨认，卵巢或输卵管周围有粘连，但尚不固定，子宫直肠陷凹有少许粘连，术前 HSG 输卵管丧失正常形态；重度，输卵管积水直径 > 3.0 cm，伞端闭锁，不可见，盆腔或附件区致密粘连，子宫直肠陷凹封闭，或盆腔粘连严重致使盆腔内器官难以辨认。

1.2.3 随访 采用电话进行随访，随访终点时间为 2011 年 7 月。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 数据处理软件包进行处理，采用 *t* 检验、卡方检验进行单因素分析，有统计学意义的因素进行 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 172 例术后妊娠率和妊娠结局

172 例共 344 条输卵管中通畅 311 条（90.4%），阻塞 33 条（9.6%）。172 例中一侧通畅 33 例（19.2%），双侧通畅 139 例（80.8%）。

术后随访时间 12~25 个月，（18.9±3.4）月。妊娠 46 例，妊娠率 26.7%（46/172），其中异位妊娠 7 例，自然流产 4 例，活产率 76.1%（35/46）。术后 6 个月内妊娠占 63.0%（29/46），6~12 个月内妊娠占 32.6%（15/46），12~18 个月内妊娠占 4.3%（2/46）。术后 1 年内妊娠例数占总妊娠例数比例为 95.7%（44/46）。

2.2 影响输卵管性不孕患者腹腔镜下输卵管修复术后妊娠的因素

单因素分析结果（表 1）显示，172 例输卵管性不孕患者术后妊娠率仅与输卵管盆腔病变分度有关，输卵管盆腔病变轻度、中度、重度的妊娠率分别为 50.0%、32.9% 和 15.8%，差异有显著性（ $\chi^2 = 10.120$, $P = 0.006$ ）；其余各项因素差异均无显著性。经 Logistic 多因素回归分析（表 2），输卵管盆腔病变分度是影响术后妊娠率的主要因素（Wald $\chi^2 = 9.494$, $P = 0.002$ ）。

表 1 输卵管性不孕患者腹腔镜术后妊娠率影响因素的单因素分析

影响因素	<i>n</i>	%	妊娠		χ^2 值	<i>P</i> 值
			<i>n</i>	%		
防粘连制品						
欣可聆	86	50.0	22	25.6	0.119	0.730
Interceed	86	50.0	24	27.9		
年龄(岁)						
≤35	160	93.0	43	26.9	0.000	1.000
>35	12	7.0	3	25.0		
不孕年限(年)						
≤5	130	75.6	37	28.5	0.801	0.371
>5	42	24.4	9	21.4		
既往腹腔镜手术史						
无	156	90.7	43	27.6	0.213	0.644
有	16	9.3	3	18.8		
不孕类型						
原发不孕	55	32.0	10	18.2	3.026	0.082
继发不孕	117	68.0	36	30.8		
术前 HSG 输卵管通畅情况						
双侧不通	135	78.5	32	23.7	3.340	0.188
一侧通畅一侧不通	30	17.4	12	40.0		
至少一侧通而不畅	7	4.0	2	28.6		
术中亚甲蓝输卵管通畅情况						
双侧通畅	139	80.8	37	26.6	0.006	0.939
一侧通畅	33	19.2	9	27.3		
输卵管盆腔分度						
轻度	14	8.1	7	50.0	10.120	0.006
中度	82	47.7	27	32.9		
重度	76	44.2	12	15.8		

表 2 输卵管性不孕患者腹腔镜术后妊娠率影响因素的多因素分析结果

影响因素	回归系数 β	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
输卵管通畅	0.876	9.494	2.401	1.375 ~ 4.192	0.002
常数项	-0.994	2.305	0.370	—	0.129

2.3 Interceed 组和欣可聆组术中输卵管通畅和术后妊娠情况

见表 3。2 组术后输卵管通畅情况、术后随访时间、妊娠情况差异均无显著性。

表 3 Interceed 组和欣可聆组术中输卵管通畅和术后妊娠情况

组别	术中输卵管通畅情况(%)			随访时间 (月)	妊娠结局(%)			
	总通畅率	患者一侧 通畅率	患者双侧 通畅率		妊娠率	活产率	异位妊娠率	自然流产率
Interceed 组	91.3 (157/172)	17.4 (15/86)	82.6 (71/86)	18.6 ± 2.9	27.9 (24/86)	79.2 (19/24)	12.5 (3/24)	8.3 (2/24)
欣可聆组	89.5 (154/172)	20.9 (18/86)	79.1 (68/86)	19.5 ± 3.6	25.6 (22/86)	72.7 (16/22)	18.2 (4/22)	9.1 (2/22)
<i>t</i> (χ^2) 值	$\chi^2 = 0.302$			<i>t</i> = -1.899	$\chi^2 = 0.119$	$\chi^2 = 0.262$	$\chi^2 = 0.287$	$\chi^2 = 0.008$
<i>P</i> 值	0.583			0.059	0.730	0.609	0.592	0.927

3 讨论

我国不孕症的发病率逐年增加,其中输卵管性不孕占 20% ~ 50%^[1],输卵管非特异性炎症是输卵管阻塞的最主要原因,其他还包括输卵管结核、子宫内膜异位症以及手术后损伤粘连、先天发育异常

等^[9]。目前输卵管性不孕的治疗方法甚多,其中腹腔镜下行输卵管修复术是治疗输卵管性不孕的手术方式之一^[10]。腹腔镜下输卵管修复手术可充分地分离盆腹腔粘连,疏通输卵管,处理积水,术中视具体情况采取不同的手术措施,最大程度地减少出血,具有可视,微创,灵活性强,术中及术后并发症少,术

后妊娠率、活产率高,术后再阻塞率低的优势,但是也存在术后组织修复过程造成的再次粘连和输卵管再阻塞的问题。

预防术后粘连主要包括 3 个部分:①改进手术方式,在手术过程中应尽量轻柔操作,减少腹膜损伤,积极采取措施预防异物反应和感染发生,精确止血、去除积血等,而微创的腹腔镜手术正是符合和满足这一要求;②应用生物物理屏障,阻止创面与其他组织器官接触,其中分为机械屏障和溶液屏障,例如 Interceed、透明质酸钠、几丁糖等;③术中和术后医学干预炎症过程及纤维的形成、降解。

Interceed 防粘连膜是经氧化氮处理的可吸收人造纤维布片,其作用机制有:①包裹手术部位后 Interceed 可转化为凝胶状物质,覆盖在受损部位表面,形成连续的保护层,起到物理阻隔作用而有效防止粘连;②粘连的形成主要取决于凝血酶和纤溶酶之间的平衡,纤溶酶的活性主要由组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)与纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)1 的相对水平决定,Interceed 可增加 tPA,导致 tPA/PAI1 比值升高,促进纤维蛋白的溶解,抑制成纤维细胞活性,以减少术后粘连发生;③Interceed 可在 2 周内完全吸收,无长期异物反应。在术中应用 Interceed 前需充分止血,当手术部位有持续出血时,可增加纤维溶解,反而增加粘连形成^[2,6]。有研究表明 Interceed 对预防壁层腹膜粘连的形成效果更佳^[3],Cohen 等^[5]对有双侧盆壁粘连的不孕患者行开腹手术治疗,术中一侧盆壁覆盖 Interceed,另一侧未作处理为对照组,术后用腹腔镜进行观察,Interceed 组的腹腔粘连形成较对照组显著减少,降低粘连严重程度。Tinelli 等^[11]也通过前瞻性双盲观察研究比较腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合 Interceed 组,开腹子宫肌瘤剔除术联合 Interceed 组、单纯腹腔镜组和单纯开腹组术后粘连的情况,78% (546/694)的患者在随访期内进行了再次手术,术中进行粘连评估后观察到腹腔镜联合 Interceed 组较其他组更能有效降低术后粘连的发生。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种人体内源性物质,广泛存在于机体的各种组织中,是细胞间质的主要成分之一。欣可聆是一种由透明质酸的钠盐以生理平衡盐配制而成的无色透明凝胶状的液体,具有很高的黏弹性和渗透压。其作用机制有:①涂布手术部位后形成纤维网状结构,可将受损组织与正常组织分隔,形成暂时保护层,起到物理阻隔作用;②促进血纤维蛋白的溶解,抑制成纤维细胞的活性,避免纤维蛋白原在组织接触面的沉积;③覆盖于创伤部位表面,保护间皮不被降解代谢,促进间皮细

胞增生,从而加速内源性修复;④透明质酸钠可直接参与伤口愈合,并具有润滑和保湿作用,吸水后可压迫出血点等^[7,12]。Metwally 等^[13]对 4 个随机对照研究进行 Meta 分析证实其可降低粘连发生,并且预防原有粘连的进一步恶化。

作为术后粘连预防的制剂,Interceed 与欣可聆都能在一定程度上预防粘连发生,动物实验^[14,15]表明:透明质酸钠凝胶较 Interceed 和单纯透明质酸钠更能降低卵巢粘连程度。这 2 种制剂也是目前在临床上常用的防粘连制剂,为此,我们对 172 名进行腹腔镜下输卵管修复手术的不孕妇女,观察术中使用 Interceed 和透明质酸钠对术后妊娠率和妊娠结局的影响,结果显示:2 组的妊娠率和活产率没有明显差异,与以往研究报道结果类似^[16]。

本研究分析影响输卵管性不孕患者术后妊娠率的 因素,证明术后妊娠率与盆腔粘连程度密切相关,输卵管盆腔病变重度者的妊娠率明显低于轻度和中度。此外,本研究还显示,术后妊娠的发生主要集中在术后 1 年内,表明随着手术时间的延长,患者自然妊娠的能力下降,故在临床工作中,对于输卵管修复术后 1 年仍未受孕者,应劝导其进行助孕技术,增加受孕几率。

研究表明,输卵管盆腔病变分度是腹腔镜输卵管修复术后妊娠的主要影响因素,术中使用 Interceed 和欣可聆 2 组术后妊娠率和妊娠结局差异无显著性,但两者防粘连效果仍需进一步研究比较。

参考文献

- 1 张丽珠. 临床生殖内分泌与不育症. 北京:科学出版社,2001. 449.
- 2 Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, et al. Adhesion prevention in gynaecological surgery. J Obstet Gynaecol, 2010, 32(6):598-608.
- 3 Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, et al. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. Cochrane database Syst Rev, 2000, (2):CD000475.
- 4 Schnuriger B, Barmparas G, Branco BC, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. Am J Surg, 2011, 201(1):111-121.
- 5 Cohen SM, Franklin RR, Haney AF, et al. Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED (TC7), an absorbable adhesion barrier: A prospective, randomized multicenter clinical study. Fertil Steril, 1989, 51(6):933-938.
- 6 Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, et al. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. J Reprod Med, 2000, 45(5):387-389.
- 7 Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: A prospective, randomized, controlled study. Hum Reprod, 2004, 19(6):1461-1464.