

深部浸润型子宫内膜异位症相关不孕治疗的研究进展*

汪 沙 综述 段 华** 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心,北京 100006)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2023)07-0528-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2023.07.009

子宫内膜异位症(内异症)是生育年龄女性的常见病,患病率估计占育龄妇女的 10% 和不孕妇女的 21% ~ 47%^[1,2]。根据临床病理类型分为腹膜型、卵巢型、深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)和其他部位的内异症^[3]。DIE 的临床症状复杂,药物治疗效果不满意,手术难度及风险较大,成为内异症治疗中的棘手问题。DIE 相关不孕的治疗更棘手,治疗理念及方式存在争议,已成为内异症治疗领域的热点问题。本文就 DIE 相关不孕的治疗选择进行文献总结。

1 DIE 相关不孕的可能机制

DIE 是指病灶浸润深度 ≥ 5 mm,包括位于宫骶韧带、直肠子宫陷凹、阴道穹隆、阴道直肠隔、直肠或者结肠壁的内异症病灶,也可以侵犯至膀胱壁和输尿管^[3],在内异症患者中比例可达 14% ~ 20%^[4]。DIE 临床表现多样,症状类型和严重程度与病灶浸润的解剖位置及深度有关,常见症状有严重痛经、深部性交痛、慢性盆腔痛、下尿路症状、消化道症状或伴随不孕。许多研究^[5-7]已证实 DIE 与不孕症之间存在因果关系。

DIE 引起不孕的相关机制主要有以下几点。

①腹腔内炎性介质的增加:浸润生长的子宫内膜异位灶会释放前列腺素、蛋白酶及多种炎性细胞因子,如白细胞介素 IL-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 TNF- α ,这些细胞因子的增加可降低卵巢激素应答、抑制精子活力以及干扰胚胎植入,以此损害患者的

生育能力^[2,8]。②盆腔解剖结构失常:现今公认的 DIE 相关不孕的假说是继发于 DIE 病灶浸润的盆腔紧密粘连及解剖结构扭曲,这种改变可阻碍卵巢释放卵子、影响输卵管的开放,降低患者的受孕率^[2,9]。③性功能障碍:DIE 患者与健康女性相比,往往合并较明显的性交疼痛及慢性盆腔痛而难以获得满意的性生活体验,甚至因畏惧疼痛的心理而呈现较显著的性功能障碍,包括性欲减退、性交困难、性高潮障碍等,超过半数的 DIE 患者合并有不同类型的性功能障碍^[10]。④DIE 常合并子宫腺肌病与卵巢内异症:子宫腺肌病在 DIE 患者中十分常见^[11],Chapron 等^[12]对 237 例内异症行 MR 检查,其中 77.7% 的 DIE 患者合并子宫腺肌病。子宫腺肌病与不孕症密切相关,破坏宫腔内环境或导致子宫收缩异常等途径致使不孕发生^[13]。卵巢型内异症与 DIE 通常互相关联^[14],主要通过对卵巢储备功能产生破坏,导致不孕发生^[15]。因此,DIE 合并子宫腺肌病与卵巢内异症可能成为 DIE 相关不孕的原因之一。

2 DIE 相关不孕的评估

在为 DIE 相关不孕患者制定治疗方案之前,应对患者的病情进行综合、全面的评估,包括对 DIE 病灶的评估及可能导致不孕的其他因素进行评估。正确评估病灶大小、数目、累积部位及深度,可明确病灶浸润位置及严重程度,进而为治疗方法的选择提供帮助。2005 年 ENZIAN 分类系统^[16]根据病灶

* 基金项目:国家自然科学基金(81571412);首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(FCYY201920)

** 通讯作者,E-mail:duanhua@ccmu.edu.cn

分布、大小及累及的不同器官对 DIE 进行分型,可解释患者不同症状,充分评估 DIE 病灶浸润程度,但该分类系统对 DIE 相关性不孕提供的评估价值有限,不能作为妊娠发生及结局的预测指标。

由于引起不孕的原因较复杂,DIE 相关不孕的诊治应全面评估有无其他引起不孕的因素。2010 年 Adamson 等^[17]提出预测内异症患者术后妊娠概率的评分系统,即子宫内膜异位症生育指数(endometriosis fertility index,EFI),主要用于预测内异症合并不孕患者腹腔镜手术分期后的自然妊娠情况,评分越高,妊娠概率越高。EFI 对患者的病史因素(年龄、不孕年限、不孕类型)及手术因素[输卵管、卵巢情况及患者美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine,ASRM)分期]进行评分,EFI 得分升高,患者妊娠率随之升高。EFI 作为评价内异症患者生育力的有效指标,能对患者自然妊娠情况做出客观评价和预测,对患者不孕情况进行评估,并在一定程度上指导后续的治疗^[18,19]。但 EFI 在临床应用中也存在局限性:首先,EFI 对病灶情况的评估基于 ASRM 分期,即 1996 年美国生育学会第 3 次修订的内异症分期^[3],此分期标准描述了腹膜及卵巢病灶的情况,而非针对 DIE 病灶进行评估;其次,EFI 只适用于已进行过手术分期的不孕症患者。故 EFI 对 DIE 相关不孕的评估存在一定局限性。

此外,2019 年 Arfi 等^[20]根据 ENZIAN 分类系统建立一个 DIE 患者妊娠率及活产率的预测模型,与 EFI 相比,此模型加入了对 DIE 病灶的评估,并可结合磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)结果对患者进行手术前评估,但仍需要进一步的试验对其进行验证。

3 DIE 相关不孕的治疗

DIE 导致不孕的机制复杂,同时还有许多其他因素对治疗效果产生影响,例如患者年龄、抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)值、输卵管及子宫情况、男方精液情况等,故 DIE 相关不孕的治疗应基于全面因素的考量,实施综合、长期管理与个体化治疗,针对不同患者的年龄、生育意愿、DIE 症状的程度等情况选择不同治疗方案。目前的治疗方法包括辅助生殖治疗(assisted reproductive therapy,

ART)、手术或两者联合治疗。

3.1 DIE 相关不孕的 ART

ART 主要包括人工授精(artificial insemination,AI)和体外授精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer,IVF-ET)两大类。DIE 患者自然妊娠率仅为 10%,326 例接受体外授精(in vitro fertilization,IVF)治疗的 DIE 患者妊娠率明显提高,首个周期治疗后成功妊娠患者为 37.4%^[21]。一项 101 例无内异症手术史的肠道 DIE 的前瞻性队列研究显示,ART 累积妊娠率、活产率高达 73.3%、74.4%^[22]。可见,ART 在 DIE 相关不孕患者治疗中显示出的效果令人满意。

3.1.1 指南推荐 ART 作为 DIE 相关不孕的一线治疗

2014 年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE)的内异症诊疗指南^[23]推荐内异症相关不孕患者选择 ART,尤其是合并输卵管性不孕、男方因素不孕或其他治疗失败的患者,ART 前应用 3~6 个月促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)可将患者的临床妊娠率提高 4 倍。我国 2021 年子宫内膜异位症诊疗指南(第三版)^[3]提出,对于 DIE 合并不孕的患者,手术不会增加妊娠率,且创伤大、并发症多;疼痛症状不明显的患者,尤其是 DIE 复发患者,首选 IVF-ET。

3.1.2 ART 超促排卵方案的选择

随着 IVF-ET 超促排卵方案的发展和应用越来越灵活,临床医生应根据患者年龄、卵巢储备功能等多个因素进行促排方案的选择。目前,促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)超长方案是内异症相关不孕患者最常用的促排方案,具有良好的妊娠结局,但长时间使用 GnRH-a 会对患者卵巢功能产生过深的抑制,尤其对卵巢储备功能低下的患者,可能会引起卵巢反应性降低,故更适合于卵巢储备能力较好的年轻患者;对于年龄 ≥ 35 岁,卵巢储备能力下降的患者,使用 GnRH-a 减量的改良超长方案与常用的 GnRH-a 超长方案相比,能获得更多的成熟卵子(10.40 ± 1.38 vs. 6.44 ± 1.05)及优质胚胎(6.33 ± 0.47 vs. 3.78 ± 0.52),增加患者可利用的胚胎数,从而提高临床妊娠率(60% vs. 33.3%)^[24]。

3.1.3 对 ART 安全性的担忧 尽管 ART 可以为患者提供较高的妊娠率,仍有学者对 ART 的安全性

产生一些担忧。有种假说认为,由于内异症是一种雌激素依赖性疾病,在超促排卵过程中患者的 DIE 症状理论上可能出现恶化。对不伴肠道浸润的 DIE 患者,ART 对其疼痛症状及生活质量均无不良影响^[25],但一项队列研究显示对于症状更严重的肠道 DIE,IVF 治疗后 11.8% (9/76) 的患者出现肠道症状恶化,包括肠梗阻、肠狭窄、疼痛加重等^[26]。故对肠道 DIE 患者的治疗应进行更为谨慎的评估。

3.2 DIE 相关不孕的手术治疗

3.2.1 手术是否可作为一线治疗的争议

DIE 的主要治疗方法是手术切除,保留生育的患者需行保守性手术,即保留子宫和卵巢,去除病灶,恢复盆腔正常解剖结构,进而改善盆腔免疫微环境,从解剖生理而言,可能会提高术后妊娠率^[9,27]。手术路径包括开腹和腹腔镜手术,推荐腹腔镜手术为首选,如果存在严重粘连或有多次盆腔手术史考虑开腹手术。术前应与患者充分沟通,特别是器官切除的可能性和并发症的风险。DIE 应由经验丰富的医师操作,推荐术前常规肠道准备,累及膀胱和肠道时建议术前和术中多学科协作诊疗^[28]。一项系统性综述^[29]分析 830 例 DIE 经阴道联合腹腔镜下结肠节段切除术、局部盘状切除术、阴道直肠隔及阴道壁病灶切除术后的妊娠情况,DIE 相关不孕患者的术后自发妊娠率为 21% ~ 69%;对于最具侵袭性、症状最严重的 DIE——肠道 DIE,术后妊娠率 47% ~ 59%^[30]。手术切除 DIE 病灶可能对 IVF 结果有利,一项队列研究^[31]对比单纯行体外受精/卵胞浆内单精子注射 (in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI) (A 组, $n = 55$) 与 IVF/ICSI 术前行腹腔镜手术切除 DIE 病灶 (B 组, $n = 55$) 的妊娠率,经过 3 个周期 IVF/ICSI 治疗,B 组患者累积妊娠率 (79.7% vs. 56.6%) 及活产率 (70.6% vs. 54.9%) 均显著高于 A 组,尤其在合并不孕危险因素,如年龄 > 35 岁、伴子宫腺肌病或 AMH < 2 ng/ml 时差异更明显。尽管如此,目前手术对 DIE 合并不孕患者的妊娠结局仍缺乏足够的证据。DIE 疼痛症状重且合并不孕时,推荐首选手术治疗,术后选择 ART 助孕,争取尽早妊娠。

然而,Exacoustos 等^[32]研究表明对 DIE 病灶行完整切除虽然能改善盆腔粘连情况,缓解疼痛症状,却并不能治愈盆腔局部炎症状态及异常的子宫收缩

情况,可以说手术对 DIE 相关不孕情况的改善程度是有限的。由于手术治疗 DIE 相关不孕的研究多为观察性研究或非随机对照研究,随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 缺乏^[29],而非随机化研究往往比 RCT 显示出更强的疗效,因此,不能排除手术治疗 DIE 相关不孕患者疗效被高估的可能性^[33]。2014 年 ESHRE 的内异症指南提出,没有足够的循证医学证据证明在 ART 之前手术切除 DIE 病灶可改善患者的生殖结局,不推荐手术作为 DIE 相关不孕的一线治疗^[23]。我国子宫内膜异位症诊治指南 (第三版)^[3]提出,手术应作为 IVF-ET 失败的二线治疗方法。

3.2.2 手术时机的选择 尽管指南并不推荐手术作为 DIE 相关不孕患者的一线治疗,但由于 DIE 病情复杂,制定治疗方案时应综合考虑患者的病情及诉求,遵循个体化治疗原则为患者选择治疗手段。患者出现不能耐受的疼痛症状、DIE 累及脏器导致输尿管狭窄、肾积水或肠管狭窄时,应首选手术治疗。患者行 IVF/ICSI 失败 ≥ 2 次时,继续 IVF 周期患者的妊娠率并不会增加,DIE 病灶切除手术可提高患者的自然妊娠率及再行 ART 的妊娠率及活产率^[27],此时可将手术视为 IVF 失败后的二线治疗方案。

3.2.3 不建议对 DIE 相关不孕患者进行重复手术 Chapron 在第四届全球内异症及子宫疾病协会年会上提出:内异症手术治疗与内异症复发相关,重复性手术有降低妊娠率的风险^[34]。Maignien 等^[35]研究表明内异症患者的手术史与更低的妊娠率相关 ($OR = 0.50, 95\% CI: 0.28 \sim 0.90, P = 0.002$),手术造成的压力可激活交感神经、诱导应激反应,从而促进内异症的发展^[36,37],与前者的研究结果是符合的。DIE 相关不孕的治疗应避免重复手术,若术后 DIE 病灶复发,再次手术治疗并不能提高患者妊娠率^[38],对于内异症复发患者不孕的治疗来说,ART 的效果优于二次手术^[39]。

3.3 不推荐 DIE 相关不孕患者使用药物治疗

DIE 的药物治疗主要为激素治疗,如类固醇避孕药、孕激素、GnRH 类似物或达那唑等,即通过抑制卵巢功能以达到萎缩异位内膜、缩小 DIE 病灶、缓解症状的目的。Khan^[2]表明药物治疗并不能提高 DIE 患者的自然妊娠率 ($OR = 1.02, 95\% CI:$

0.7 ~ 1.52), 与手术治疗比较 1 年内累积妊娠率也并不具备优势(23.8% vs. 39.5%)^[40], 反而由于其对卵泡发育的抑制, 推迟患者的受孕时间。同时, 也没有足够证据支持术前使用药物治疗能提高患者的妊娠率, 故临床上多用药物治疗改善患者疼痛症状而非治疗不孕^[41]。

4 小结

DIE 是一类浸润范围广、症状复杂、治疗难度大的良性疾病, 会导致患者的生育力下降, 造成患者不孕。DIE 相关不孕患者的治疗比较棘手, 且由于缺乏高质量的 RCT, 手术治疗 DIE 相关不孕的疗效仍不确切。我们需要在未来通过大样本、多中心的临床资料总结及 RCT, 分析不同疗法对 DIE 相关不孕的确切治疗效果, 制定更清晰的治疗准则, 进而为 DIE 合并不孕患者制定最佳的个性化诊疗方案。

参考文献

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1244 - 1256.
- Khan Z. Fertility-related considerations in endometriosis. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(6):1754 - 1761.
- 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版). *中华妇产科杂志*, 2021, 56(12):812 - 824.
- Barra F, Scala C, Biscaldi E, et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(6):710 - 730.
- Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells*, 2021, 10(6):1381.
- 李明芳, 杨薇. 子宫内膜异位症合并不孕患者双镜术后妊娠的危险因素分析. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(6):821 - 824.
- Maignien C, Santulli P, Bourdon M, et al. Deep infiltrating endometriosis: a previous history of surgery for endometriosis may negatively affect assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Sci*, 2020, 27(2):545 - 554.
- 汪沙, 林斯丽, 段华. 趋化因子在子宫内膜异位症发病机制中作用的研究进展. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(7):644 - 648.
- Centini G, Afors K, Murtada R, et al. Impact of laparoscopic surgical management of deep endometriosis on pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23(1):113 - 119.
- Barbara G, Facchin F, Buggio L, et al. What is known and unknown about the association between endometriosis and sexual

functioning: A systematic review of the literature. *Reprod Sci*, 2017, 24(12):1566 - 1576.

- Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*, 2015, 104(4):764 - 770.
- Chapron C, Tosti C, Marcellin L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*, 2017, 32(7):1393 - 1401.
- 汪沙, 段华. 子宫腺肌病合并不孕的研究进展. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(9):3 - 5, 9.
- 彭雪, 洛若愚. 特殊类型深部浸润型子宫内膜异位症的临床诊疗特点及相关不孕的研究进展. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(1):35 - 38.
- 杨露, 高建宏, 韩洁, 等. 子宫内膜异位囊肿不孕患者腹腔镜术后妊娠影响因素分析及 EFI 评分的预测价值. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6):1374 - 1378.
- Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*, 2005, 127(5):275 - 281.
- Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 2010, 94(5):1609 - 1615.
- 黄俊花, 刘明星, 陈晓红, 等. 不同临床病理类型子宫内膜异位症合并不孕患者生育力的研究. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(7):594 - 598.
- 齐琳婧, 马彩虹, 杨艳, 等. 子宫内膜异位症生育力指数对腹腔镜术后自然妊娠预测价值的研究. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(6):503 - 506.
- Arfi A, Bendifallah S, Mathieu D'argent E, et al. Nomogram predicting the likelihood of live-birth rate after surgery for deep infiltrating endometriosis without bowel involvement in women who wish to conceive: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 235:81 - 87.
- Bourdon M, Dahan Y, Maignien C, et al. Influence of endometrioma size on ART outcomes. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(6):1237 - 1246.
- Maignien C, Santulli P, Marcellin L, et al. Infertility in women with bowel endometriosis: first-line assisted reproductive technology results in satisfactory cumulative live-birth rates. *Fertil Steril*, 2021, 115(3):692 - 701.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014, 29(3):400 - 412.
- 杨璞玉, 马彩虹. 子宫内膜异位症合并不孕患者控制性促排卵方案的选择. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(5):409 - 412.
- Santulli P, Bourdon M, Presse M, et al. Endometriosis-related

- infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*, 2016, 105 (4): 978 - 987.
- 26 Seyer-Hansen M, Egekvist A, Forman A, et al. Risk of bowel obstruction during in vitro fertilization treatment of patients with deep infiltrating endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97 (1): 47 - 52.
- 27 Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, et al. Pregnancy rates after surgical treatment of deep infiltrating endometriosis in infertile patients with at least 2 previous in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection failures. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(5): 1148 - 1157.
- 28 王 稳, 张师前, 姜卫国, 等. 深部浸润型子宫内膜异位症多学科诊治的专家共识(2022 年版). *北京医学*, 2022, 44(12): 1113 - 1119.
- 29 Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(6): 688 - 693.
- 30 Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines-Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018, 47(7): 265 - 274.
- 31 Bendifallah S, Roman H, Mathieu d' Argent E, et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 525 - 531.
- 32 Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2016, 106(5): 1129 - 1135.
- 33 Vercellini P, Viganò P, Frattaruolo MP, et al. Bowel surgery as a fertility-enhancing procedure in patients with colorectal endometriosis: methodological, pathogenic and ethical issues. *Hum Reprod*, 2018, 33(7): 1205 - 1211.
- 34 沈 雪, 汪 沙, 段 华. 第四届全球子宫内膜异位症及子宫疾病协会年会侧记. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(9): 654 - 656.
- 35 Maignien C, Santulli P, Gayet V, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(3): 280. e1 - e9.
- 36 Long Q, Liu X, Guo SW. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3): 320. e1 - e15.
- 37 Liu X, Long Q, Guo SW. Surgical history and the risk of endometriosis: A hospital-based case-control study. *Reprod Sci*, 2016, 23(9): 1217 - 1224.
- 38 吴瑜诗, 李晓燕, 戴 毅, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿合并 DIE 患者的临床特征和腹腔镜手术后的远期预后. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(12): 842 - 848.
- 39 Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, et al. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med*, 2013, 31(2): 133 - 143.
- 40 Barra F, Mikhail E, Villegas-Echeverri JD, et al. Infertility in patients with bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 71: 161 - 171.
- 41 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): 591 - 598.

(收稿日期: 2022 - 10 - 15)

(修回日期: 2023 - 03 - 23)

(责任编辑: 李贺琼)