

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.06.004

输卵管积水对妊娠结局的影响及治疗研究新进展

李翠芬 陈雪梅 邓智心 邹志玲

【摘要】 输卵管积水是辅助生殖技术中胚胎种植反复失败的原因之一。一般认为,机械冲刷作用、子宫内膜容受性降低和积水对胚胎的毒性作用是输卵管积水影响妊娠结局的主要机制。近年有关输卵管积水影响妊娠结局的机制研究取得新的进展。对于输卵管积水的治疗策略,临床医师往往需要根据患者积水的严重程度进行个体化选择。该文就输卵管积水对妊娠结局的影响及治疗策略选择的研究新进展进行综述,以期改善输卵管积水患者的妊娠结局。

【关键词】 输卵管积水;妊娠;结局;影响因素

Research progress on effect of hydrosalpinx on pregnancy outcomes and treatment strategies Li Cui fen[△], Chen Xuemei, Deng Zhixin, Zou Zhiling. [△]Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China
Corresponding author, Chen Xuemei, E-mail: 2391090774@qq.com

【Abstract】 Hydrosalpinx is one of the causes of repeated embryo implantation failures in assisted reproductive technology. It is generally considered that mechanical washout, reduced endometrial receptivity, and toxic effects of hydrosalpinx on the embryos are the major pathogenic mechanisms underlying the effect of hydrosalpinx upon pregnancy outcomes. In recent years, research progress has been achieved in the pathogenic mechanism of hydrosalpinx affecting pregnancy outcomes. For the selection of treatment strategies of hydrosalpinx, clinicians should choose individualized treatment according to the severity of hydrosalpinx of each patient. This article reviews the research progress on the impact of hydrosalpinx on pregnancy outcomes and the selection of treatment strategies, aiming to improve the pregnancy outcomes of patients with hydrosalpinx.

【Key words】 Hydrosalpinx; Pregnancy; Outcome; Influencing factor

女性不孕原因中输卵管因素约占25%~30%,其中输卵管积水约占输卵管因素的30%^[1]。而在所有接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者中,有10%~30%的患者存在输卵管积水。输卵管积水指因输卵管炎症、输卵管妊娠、子宫内膜异位症和输卵管肿瘤等疾病导致的输卵管内包裹着水样液体,在妇科临床较为常见。多项研究表明,输卵管积水患者的胚胎着床率和妊娠率比正常人低50%^[2]。输卵管积水可能通过机械冲刷作用、子宫内膜容受性降低等机制导致患者妊娠失败。规范治疗可以减少约半数输卵管积水患者出现自然流产。对于输卵管积水也有多种治疗方法,但疗效不一。本文就输卵管积水对妊娠影响因素及治疗策略研究新进展进行综述,为临床中相关患者的治疗提供个体化选择,以达到降低自然流产率、提高妊娠成功率的目的。

一、输卵管积水影响妊娠结局的机制

1. 子宫内膜容受性标志物改变

近年有报道指胚胎植入标志物如β整合素和HOXA基因的表达在输卵管积水患者的子宫内膜上皮细胞中降低,细胞因子如白血病抑制因子(LIF)、IL-1可能改变胚胎植入机制^[3]。上皮钙黏素(E-钙黏素)是影响精子获能及胚胎种植的重要因子^[45]。王雪梅等(2015年)报道,输卵管积水患者术前子宫内膜E-钙黏素低于术后及输卵管阻塞患者,推测输卵管积水的冲刷作用下调E-钙黏素表达,子宫内膜容受性下降,导致输卵管积水患者IVF-ET失败。

2. 炎症因子异常升高

有研究显示,原因不明的复发性流产患者体内IFN-γ水平高于正常孕妇^[6]。一项前瞻性研究显示,输卵管积水>3cm、血清IFN-γ≥39.710ng/L

基金项目:广东省医学科研基金(A2020491);东莞市社会科技发展(重点)项目(201950715024177)

作者单位:524023 湛江,广东医科大学研究生学院(李翠芬,陈雪梅,邓智心);523326 东莞,东莞市松山湖中心医院妇科(李翠芬,陈雪梅,邹志玲)

通信作者,陈雪梅, E-mail: 2391090774@qq.com

及细胞间黏附因子-1 $\geq 277.110 \mu\text{g/L}$ 为宫腔镜与腹腔镜联合治疗输卵管性不孕患者妊娠失败的影响因素^[7]。因此, 炎性因子的异常升高对输卵管积水患者的妊娠结局可能有不良影响。

3. 输卵管积水病原体对妊娠的影响

沙眼衣原体是性传播疾病中常见的病原体, 其感染常呈隐匿性、易迁延及反复发作, 也是输卵管积水的重要原因^[8]。Tang 等^[9]在回顾分析 107 项与生育相关的研究中也证实这观点。Huang 等^[10]进行的大鼠动物实验显示, 沙眼衣原体感染导致输卵管积水患者不良妊娠结局与质粒编码的 Pgp3 结构完整性被破坏有关。Tian 等^[11]在关于胃肠道共同感染促进生殖道沙眼衣原体的致病性研究中也证实沙眼衣原体感染可引起输卵管重度积水从而导致不良妊娠结局。

二、输卵管积水的治疗

输卵管积水会影响胚胎着床而导致不孕, 患者还可能发生流产、异位妊娠及死胎等不良妊娠结局。输卵管积水的治疗目的是消除积水、恢复输卵管正常的解剖结构及功能并缓解临床症状, 对于病变严重、输卵管功能受损且难以恢复的输卵管积水患者可选用手术治疗。手术方式主要有腹腔镜输卵管造口术、输卵管切除术和宫腔镜输卵管栓塞术, 部分学者也在研究输卵管积水抽吸术是否能应用于临床, 国内亦有采用中西医结合治疗的报道。

1. 腹腔镜输卵管手术

腹腔镜输卵管手术包括输卵管造口术、输卵管切除术和双侧输卵管近端结扎远端造口术。郭艳等^[12]对 77 例输卵管积水患者予腹腔镜手术治疗 (I、II 期输卵管积水行腹腔镜输卵管造口术, III、IV 期输卵管积水行腹腔镜输卵管切除术) 并随访 4 年, 术后行 IVF-ET 者或自然受孕者的妊娠率均达到 50% 以上, IVF-ET 者的妊娠率略高于自然受孕者, 但比较差异无统计学意义。龙梅等^[13]进行的研究显示, 腹腔镜输卵管切除术或者根部切断术在短期内对输卵管积水患者的卵巢储备功能均无明显影响, 而经 2 种手术方式作预处理后的妊娠率均有所提高。Yoon 等^[14]进行的荟萃分析显示, 输卵管切除术前后的雌二醇水平峰值、卵泡刺激素水平、获卵数相近, 输卵管切除术前后的 IVF-ET 后妊娠率亦相近。但是王婉童等^[15]报道, 腹腔镜双侧输卵管切除术在一定程度上使卵

巢储备功能下降, 腹腔镜双侧输卵管近端结扎远端造口术中不同部位输卵管结扎者的 IVF-ET 妊娠率相近, 输卵管切除术及输卵管结扎术 + 远端造口术者的术后妊娠结局亦无差异。胡启彩等^[16]认为, 腹腔镜输卵管切除术及结扎造口术处理输卵管积水均可改善 IVF-ET 结局, 而腹腔镜输卵管切除术可能影响卵巢近期储备功能, 但未影响卵巢远期储备功能。Wu 等^[17]对输卵管切除术与近端输卵管阻塞对卵巢储备影响进行分析, 发现输卵管切除术在短期内对卵巢储备功能的损害较大, 对卵巢储备功能的长期影响仍不确定。《输卵管性不孕诊治的中国专家共识》指出, 腹腔镜输卵管切除术与近端阻断术均为 IVF-ET 术前输卵管预处理的首选 (推荐等级 1A)^[18]。2 种术式仍是近年在治疗 III、IV 期输卵管积水方面应用最多的术式。输卵管切除术对卵巢储备功能的影响目前仍有争议, 因此临床工作中需要慎重选择。

2. 输卵管栓塞术

目前腹腔镜手术治疗输卵管积水效果较明确, 但部分有腹部手术史的患者因输卵管积水复发仍无法妊娠。有研究者采用经 X 线或经宫腔镜操作的输卵管栓塞术治疗输卵管积水。2002 年 FDA 通过了输卵管栓塞装置 (Essure) 的临床应用。2018 年一项回顾性研究调查了 26 例有腹腔镜手术禁忌证的患者使用输卵管栓塞装置治疗输卵管积水相关不孕症, 并与 76 例行腹腔镜行输卵管结扎术患者比较治疗后的妊娠结局, 结果显示 2 种治疗方法的妊娠结局相似^[19]。但该装置有栓塞失败、输卵管穿孔、慢性盆腔痛和盆腔炎症等不良反应。国内近年也有类似的弹簧圈栓塞材料 (Tornado), 可通过非感染性炎症反应引起输卵管腔堵塞。张栩等^[20]报道, 宫腔镜输卵管栓塞术与腹腔镜输卵管切除或结扎术相比, 手术成功率相似, 而宫腔镜输卵管栓塞术的手术时间短、患者出血少、围术期并发症发生率低, 安全性更高, 且患者住院时间短、住院及手术费用低, 具有良好的卫生经济学效益。最近章由生等^[21]比较宫腔镜输卵管栓塞术与腹腔镜输卵管结扎术在不孕症患者冻融胚胎移植 (FET) 助孕中的效果, 结果显示宫腔镜输卵管栓塞术者的手术时间较短, 但是术后胚胎移植间隔时间、着床率、临床妊娠率、活产率均低于腹腔镜输卵管结扎术者, 2 组患者的住院总费用、早期流产率、晚期流产率比较差异均无统计学意义。上述研究显示, 对于多次手术史、盆腔粘连

严重、无法采用腹腔镜或开腹手术治疗的输卵管积水患者,可选择宫腔镜输卵管栓塞术治疗,以提高临床妊娠率和活产率,减少输卵管妊娠的发生率,但是不能将宫腔镜输卵管栓塞术作为输卵管积水的常规治疗方法。

3. 输卵管积水抽吸术

输卵管积水抽吸术是在取卵前或取卵时经阴道抽吸输卵管积水。然而研究显示,在卵母细胞取出时进行高强度的抽吸治疗对于患者的妊娠结果无明显的帮助。Melo等^[22]对11项平行设计的随机对照试验(1386名参与者)进行总结分析,未有证据证明经阴道抽吸输卵管积水能改善临床妊娠率,但是在抽吸术后约有30%的患者出现输卵管积水的快速再积聚(即胚胎移植后的前2周内)。张君探等^[23]分析在FET当日抽吸输卵管积水后移植囊胚对妊娠结局的影响,发现FET周期胚胎移植日抽吸输卵管积水后移植囊胚可获得与腹腔镜下近端结扎预处理者相近的妊娠率,方法更简便,且效果确切、安全性高,可作为新的良好的替代方案,但该结果尚待更多中心进行前瞻性研究验证。

4. 中西医结合治疗输卵管积水

国内有多位学者采用中西医结合方法治疗或中医结合手术治疗输卵管积水。何美秀等^[24]报道寒温并用法治输卵管积水和盆腔包裹性积液起效快、临床疗效良好。陈弦等^[25]报道输卵管积水患者在下腹腰背部可出现腧穴热敏现象,腧穴部位和病灶严重程度与热敏化表现形式的复杂性及敏感性存在相关性,亦与饱和灸量存在相关性。有研究者用中药加灸疗、壮药定痛饮灌肠配合壮医脐外环穴针灸治疗输卵管积水^[26]。还有学者采用中药联合微创手术治疗输卵管积水,患者术后卵巢功能得到明显改善,有利于其自然受孕及提高IVF-ET的成功率^[27]。在无明显禁忌证的情况下,中西医结合治疗输卵管积水可增加患者对治愈疾病的信心及减轻其不适症状,为临床输卵管积水的治疗提供更多选择方法。

5. 其他治疗

除上述的治疗方法外,有学者于宫腔镜下应用异戊基氰基丙烯酸酯法、冲击波法治疗输卵管积水^[28-29]。虽然病例数不多,但均获得良好的效果。这些治疗方法待日后增加样本量及多中心研究其作用,可考虑作为输卵管积水合并不孕患者的治疗选择。

三、总结

综上所述,输卵管积水影响妊娠的机制众多,对于输卵管积水影响妊娠机制的探索仍然是目前生殖研究的热点,希望日后能在更多的研究中发现更多明确的机制,为输卵管积水患者提供更多的治疗选择。对于轻度输卵管积水,可选择手术造口治疗;对于中重度输卵管积水,可选择输卵管切除、近端结扎+远端造口等治疗方法。在指导输卵管积水患者腹腔镜术后适时妊娠方面,应充分考虑患者的不孕年限和输卵管病变程度,实现个体化治疗,以提高妊娠率。多项研究显示,盆腔输卵管轻度病变患者术后妊娠率约为50%,中度病变者术后妊娠率约为36%,重度病变者术后妊娠率仅为27%,可见随着盆腔输卵管病变程度加重,术后妊娠率呈下降趋势。但是严重输卵管积水,特别是所有计划接受IVF-ET的输卵管积水不孕妇女均应考虑腹腔镜手术治疗。腹腔镜手术中输卵管栓塞术与输卵管切除术疗效相似。如果患者由于盆腔粘连存在手术禁忌证,不能选用腹腔镜手术时,经宫腔镜弹簧圈栓塞术也可作为IVF-ET前处理输卵管积水的手段。经阴道抽吸积水是可行的治疗选择,但其有效性受到治疗后输卵管积水高复发率的限制。除此之外,输卵管积水患者也可选择中西医结合治疗,甚至可选择冲击波治疗等新治疗方法。为了让输卵管积水导致不孕的患者在治疗中获得良好效果,在选择治疗时不应仅局限于少部分治疗方法,在遵循指南及专家共识的情况下可根据个体化选择最适合患者的治疗方式,以改善患者的妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] Ng K Y B, Cheong Y. Hydrosalpinx-salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 59 : 41-47.
- [2] Yang X, Zhu L, Le F, et al. Proximal fallopian tubal embolization by interventional radiology prior to embryo transfer in infertile patients with hydrosalpinx: a prospective study of an off-label treatment. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27 (1) : 107-115.
- [3] Bashiri A, Halper K I, Orvieto R. Recurrent implantation failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16 (1) : 121.
- [4] Piprek R P, Kloc M, Mizia P, et al. The central role of cadherins in gonad development, reproduction, and fertility. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21) : 8264.
- [5] D'Occhio M J, Campanile G, Zicarelli L, et al. Adhesion

- molecules in gamete transport, fertilization, early embryonic development, and implantation-role in establishing a pregnancy in cattle: a review. *Mol Reprod Dev*, 2020, 87 (2): 206-222.
- [6] 陈旭菲, 梁逸仙, 林春明, 等. 原因不明性复发性流产孕妇外周血 NKT 亚型及血清 IFN- γ 、IL-4 表达变化. *贵州医科大学学报*, 2017, 42 (2): 223-225.
- [7] 李响, 丁阳, 卢建军. 临床特征联合血清 INF- γ 和 ICAM-1 检测对双镜治疗输卵管性不孕患者妊娠的预测价值. *贵州医科大学学报*, 2021, 46 (5): 567-572.
- [8] Curry A, Williams T, Penny M L. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician*, 2019, 100 (6): 357-364.
- [9] Tang W, Mao J, Li K T, et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with *Chlamydia trachomatis* infection: a global systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2020, 96 (5): 322-329.
- [10] Huang Y, Sun Y, Qin T, et al. The structural integrity of plasmid-encoded Pgp3 is essential for induction of hydrosalpinx by *Chlamydia muridarum*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 13.
- [11] Tian Q, Zhou Z, Wang L, et al. Gastrointestinal coinfection promotes chlamydial pathogenicity in the genital tract. *Infect Immun*, 2020, 88 (4): e00905-e00919.
- [12] 郭艳, 夏恩兰, 黄晓武. 77 例腹腔镜输卵管积水不同术式与妊娠结局. *中国内镜杂志*, 2017, 23 (2): 18-20.
- [13] 龙梅, 罗德梅, 艾海权, 等. 腹腔镜下输卵管手术方式对卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植结局的影响. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7 (8): 45-48.
- [14] Yoon S H, Lee J Y, Kim S N, et al. Does salpingectomy have a deleterious impact on ovarian response in *in vitro* fertilization cycles? *Fertil Steril*, 2016, 106 (5): 1083-1092.e5.
- [15] 王婉童, 马晓欣. 不同腹腔镜手术方式治疗输卵管积水对卵巢储备功能及 IVF-ET 妊娠结局的影响. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (7): 820-822.
- [16] 胡启彩, 曹炎培, 香钰婷, 等. 腹腔镜下不同术式治疗输卵管积水对近远期卵巢储备功能及妊娠结局的影响. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13 (4): 51-53.
- [17] Wu S, Zhang Q, Li Y. Effect comparison of salpingectomy *versus* proximal tubal occlusion on ovarian reserve: a meta-analysis. *Medicine*, 2020, 99 (30): e20601.
- [18] 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. *生殖医学杂志*, 2018, 27 (11): 1048-1056.
- [19] Wu Y C, Huang X F, Yang H Y, et al. Fibered platinum coil: a novel option for the patients of hydrosalpinx with laparoscopic contradiction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 229: 179-184.
- [20] 张栩, 蔡华蕾. 经腹腔镜输卵管栓堵术的临床应用研究. *实用妇产科杂志*, 2017, 33 (9): 711-714.
- [21] 章由生, 颜磊, 于倩, 等. 输卵管积水患者经腹腔镜输卵管栓堵术与经腹腔镜输卵管结扎术后冻胚移植妊娠结局的比较研究. *腹腔镜外科杂志*, 2021, 26 (3): 227-230.
- [22] Melo P, Georgiou E X, Johnson N, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo *in vitro* fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001 (3): CD002125.
- [23] 张君探, 时枚坤, 张兴兴, 等. 冻融胚胎移植日抽取输卵管积水对妊娠结局的影响. *生殖医学杂志*, 2020, 29 (8): 1034-1038.
- [24] 何美秀, 牛晓梅, 彭卫东, 等. 寒温并用法治疗输卵管积水和盆腔包裹性积液的临证思考. *成都中医药大学学报*, 2020, 43 (2): 24-27.
- [25] 陈弦, 潘丽贞, 王英. 输卵管积水热敏化膈穴分布和热敏化表现规律探究. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13 (6): 854-857.
- [26] 曾琼连, 梁燕. 通管方治疗输卵管积水临床观察. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18 (1): 86-88.
- [27] 邓乐静, 彭彩群, 刘群娣. 化瘀通络中药联合腹腔镜手术对输卵管积水不孕患者卵巢功能和妊娠率的影响. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (14): 1570-1572.
- [28] Amer M I M, Ahmed M E, Hassan D A. Hysteroscopic tubal occlusion using Iso-amyl-2-cyanoacrylate in patients with hydrosalpinx. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44 (12): 2174-2180.
- [29] 罗丹, 罗兰, 余松. 体外冲击波经络冲击治疗输卵管积水 1 则. *中医临床研究*, 2018, 10 (17): 92-93.

(收稿日期: 2021-11-09)

(本文编辑: 林燕薇)