

引用本文:王丹凤,杨君,卢深涛.腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术对卵巢储备功能和生育影响的研究进展[J].安徽医药,2023,27(2):226-229.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.004.



◇综述◇

腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术对卵巢储备功能和生育影响的研究进展

王丹凤,杨君,卢深涛

作者单位:重庆医科大学附属妇女儿童医院(重庆市妇幼保健院)妇产科,重庆 401120

通信作者:杨君,女,主任医师,研究方向为妇科肿瘤的诊断及治疗,Email:yonger20120817@126.com

基金项目:重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目(20200147)

摘要: 腹腔镜手术是卵巢子宫内膜异位囊肿诊断的“金标准”和首选治疗方式,但越来越多的研究发现术后病人的卵巢储备功能有不同程度的损伤,生育能力可能受到潜在的影响。因此,该文就腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术对病人的卵巢储备功能和生育的影响研究进展作一综述,为探讨如何保护病人的卵巢储备功能,提高生育能力,改善临床预后提供依据。

关键词: 子宫内膜异位症; 腹腔镜检查; 卵巢子宫内膜异位囊肿; 卵巢储备功能; 生育

Research progress on the effect of laparoscopic ovarian endometriotic cyst debulking on ovarian reserve function and fertility

WANG Danfeng, YANG Jun, LU Shentao

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University (Chongqing Health Center for Women and Children), Chongqing 401120, China

Abstract: Laparoscopic surgery is the "gold standard" for the diagnosis and preferred treatment of ovarian endometriotic cysts; however, an increasing number of studies have indicated that postoperative ovarian reserve function in patients is damaged to different degrees and fertility may be potentially affected. Therefore, this paper reviews the research progress on the effect of laparoscopic ovarian endometriotic cyst debulking on ovarian reserve function and fertility of patients and provides a basis for exploring how to protect ovarian reserve function, improve fertility, and improve clinical prognosis.

Key words: Endometriosis; Laparoscopy; Ovarian endometriotic cyst; Ovarian reserve function; Fertility

卵巢子宫内膜异位囊肿(ovarian endometriotic cyst, OEMC)是卵巢常见的良性肿瘤之一,好发于育龄期妇女,其发病率约10%~15%^[1],占盆腔子宫内膜异位症的17%~44%^[2],其临床症状主要有慢性盆腔痛、性交不适、月经不规律、不孕等,严重影响病人的生理及心理健康^[3]。腹腔镜OEMC剥除术既能明确诊断,还能解除病因改善病人的临床症状,已成为该病首选的治疗方式^[4]。近年来,越来越多的研究发现术后病人的卵巢储备功能有不同程度的损伤,且术后OEMC病灶复发对病人的生育能力可能存在潜在的影响,此外,有研究报道腹腔镜OEMC剥除术可导致早发性卵巢功能不全和不孕。因此,探讨如何降低手术对卵巢储备功能的损伤,如何通过联合药物辅助治疗抑制病灶的复发,提高术后病人的生育能力是妇科医生需要关注的重点。现就腹腔镜OEMC剥除术对病人卵巢储备功能和生育的影响作一综述。

1 OEMC对卵巢储备功能和生育的影响

OEMC作为子宫内膜异位症最常见的一种类型,其生长方式具有浸润性,可破坏卵巢组织正常的解剖结构。有研究表明对卵巢储备功能具有决定性作用的原始卵泡在卵巢皮质浅层呈巢状存在,当OEMC病灶在卵巢浅面发生发展时,原始卵泡的休眠、生长及发育可能受到影响,进而导致卵巢卵泡数量的减少,此外,OEMC还可侵犯卵巢内部滋养血管,导致局部微循环障碍,最终引起卵巢储备功能的下降^[5]。Sanchez等^[6]对OEMC病灶周围的卵巢组织进行病理研究后发现相比于正常卵巢组织,前者内部发生了明显的纤维变性,单位体积内的卵泡数量明显减少,提示其是导致OEMC病人卵巢储备功能降低的可能原因之一;此外,OEMC囊液内的炎性成分、蛋白水解酶、活性氧等可对卵巢组织造成直接的损害,进而引起卵巢储备功能的损伤^[7]。OEMC常常导致病人并发不孕^[8],其原因除了OEMC

本身可降低病人的卵巢储备功能外,还与子宫内膜异位症对盆腔脏器及壁腹膜的侵犯、囊肿破裂后囊液反复刺激诱发的炎症反应导致盆腔广泛粘连,卵巢、输卵管丧失正常的解剖层次,影响正常的生理功能有关^[9]。因此,当病人OEMC直径 ≥ 4 cm并发不孕时,临床推荐行保留生育功能的手术治疗,即腹腔镜OEMC剥除术以提高病人的生育功能^[10]。

2 腹腔镜 OEMC 剥除术对病人卵巢储备功能的影响

2.1 卵巢储备功能的检测指标 卵巢储备功能是指卵巢皮质内卵泡最终成为可受精卵泡的能力,其主要取决于卵巢卵泡的质量和数目,卵巢储备功能的测定在OEMC病人生殖健康管理中发挥着重要作用。基础卵泡刺激素(basic follicle stimulating hormone, bFSH)在卵巢储备功能降低时受反馈调节作用有一定程度的上升,是临床评估卵巢储备功能的常用指标之一,但bFSH血液浓度随着月经周期的不同波动较大,目前临床抽血时间窗一般选择在月经期的第2~4天,因此监测随访需要病人的高度依从性,此外,单纯测定bFSH对卵巢低反应的灵敏度较低,因此不能用于早期卵巢储备功能的检测;有学者建议将bFSH与黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的比值用于早期卵巢储备功能的评估,贺春等^[11]研究发现当bFSH尚未出现明显升高时,bFSH/LH比值升高即可提示卵巢储备功能降低;基础雌二醇水平可在卵巢低反应病人bFSH水平尚无明显变化时即有升高表现,因此有研究表明其能更早地预测卵巢储备功能的下降,但目前对于具有诊断意义的检测阈值尚无统一标准,临床主要用于与其他指标协同评估卵巢的储备功能^[12];抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)是目前临床评估卵巢储备功能的一项重要指标,其在卵巢储备功能降低初期时即表现为低水平或迅速下降,有血液浓度稳定、检测窗口期灵活、方便快捷等特点,此外,血液AMH水平还不受促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin-releasing hormone agonist, GnRH-a)或激素类药物的影响,相比于其他指标特异性和敏感性均较高^[13]。除了血生化指标外,超声多普勒的应用也为临床评估卵巢储备功能提供了新的参考依据,目前卵巢的体积、基质血流以及卵巢基础窦卵泡计数等已成为临床常用的超声指标,检测具有无创、快捷、可重复性高等优点^[14]。上述检测指标各有特点,临床需结合多个指标综合分析才能更加准确地评估卵巢的储备功能。

2.2 腹腔镜 OEMC 剥除术不同止血方式对卵巢储备功能的影响 OEMC生长方式具有侵袭性,可导

致盆腔脏器粘连,加大术中剥除病灶的难度,术者容易损伤卵巢滋养血管,剥除囊壁的同时损伤了正常的卵巢组织,最终导致术后卵巢储备功能受损。随着各种新型技术的发展与应用,腹腔镜下止血方式的种类越来越多,研究表明,OEMC病人术后卵巢的储备功能与止血方式密切相关。目前腹腔镜下止血方式主要有以下几种:①缝合止血法,②单极电凝止血法,③双极电凝止血法,④超声刀止血法等。

2.2.1 缝合止血法 缝合止血法是一种相对传统的腹腔镜手术止血法,因其止血过程中不产生热效应,能最大程度地保护病灶邻近的卵巢组织及其内部的卵泡群,相比于电凝止血法,能更有效地保护术后卵巢的储备功能^[15]。但是,若腹腔镜下缝合止血操作时间过长或者操作不当如缝合过度,则会导致残余卵巢供血不足或循环障碍进而降低术后卵巢的储备功能,因此,为了获得好的治疗效果改善病人的预后情况,术者需具备高超的镜下缝合技巧。

2.2.2 单极电凝止血法 单极电凝止血法的工作原理是利用一个完整的电流回路对目标组织产生高热焦化内部的血管进而达到止血的目的。单极电凝止血法止血迅速,效果明显,但是大面积的电凝不仅会减少残余卵巢组织的血供,产生的热效应还不可避免地会对术后卵巢卵泡膜细胞和颗粒细胞造成大范围的破坏,进而影响术后卵巢的储备功能,甚至造成卵巢早衰、闭经等不良结局,因此术者需谨慎操作,尽量减少单极电凝的使用。

2.2.3 双极电凝止血法 双极电凝止血法工作原理是在钳夹的目标组织间产生高频电流引发热效应导致其内的血管脱水凝固进而达到止血的效果,其特点是热效应仅局限于钳夹的局部组织,避免了对周边组织大范围的热损伤^[16]。但是,双极电凝止血过程中作用部位相对固定,容易造成钳夹组织过度焦化凝固,导致残余卵巢组织受到损伤,最终影响术后卵巢的储备功能^[17]。有研究发现双极电凝后立即用常温5%葡萄糖冲洗创面,既能清楚暴露止血后的术野,又能降低对残余卵巢组织的热损伤,为临床探索更好更安全的止血方式提供了新思路。

2.2.4 超声刀止血法 超声刀止血法工作原理主要是将电能转化为机械能,后者通过产生高频振动使钳夹的局部组织蛋白变性凝固进而达到止血目的。超声刀止血法具有操作简单,止血确切,创面结痂少,手术视野清晰等优点^[18],但相比于缝合止血法,超声刀止血法仍然会不可避免地对病灶邻近

的卵巢组织产生一定程度的损伤,在临床上主要与缝合止血法或电凝止血法联合运用从而达到减少损伤卵巢储备功能的目的。

3 腹腔镜 OEMC 剥除术对病人生育的影响

腹腔镜 OEMC 剥除术可去除可视病灶,分离及松解盆腔粘连,使炎症反应及免疫反应得到缓解,不仅有利于术后残余卵巢卵泡的生长和发育,改善输卵管摆动及拾卵功能,还能使术后病人子宫内膜的容受性明显提高。在自然妊娠方面,目前多数研究表明相比于传统的开腹手术,腹腔镜 OEMC 剥除术有助于术后病人自然妊娠。通过随访 62 例 OEMC 病人在术后 1 年的生育情况,杨秋^[19]发现行腹腔镜手术和行传统开腹手术的病人自然妊娠率分别为 67.74% 和 32.26%,两者间差异有统计学意义($P<0.001$),提示腹腔镜 OEMC 剥除术后病人的自然妊娠率更高;类似地,王春梅、肖新益^[20]通过研究 86 例 OEMC 合并不孕病人术后的生育情况发现病人行腹腔镜 OEMC 剥除术后自然妊娠率为 62.79%,分娩率为 48.84%,二者分别高于行开腹手术后病人的自然妊娠率 37.21% 和分娩率 20.93%,两组间差异有统计学意义(P 值分别为 0.018 和 0.007)。但在辅助生殖方面,目前对于 OEMC 病人行腹腔镜手术治疗后的妊娠情况结论不一,有研究表明行腹腔镜 OEMC 剥除术后的病人再行体外受精辅助生殖治疗可提高胚胎的着床率,后期再次妊娠率和妊娠活产率也明显升高^[21];薛乃瑞等^[22]研究 OEMC 合并不孕病人辅助生殖治疗的效果发现辅助生殖治疗前行腹腔镜手术治疗的病人胚胎着床率为 36.92%,妊娠率为 52.28%,二者分别高于不行腹腔镜手术治疗的病人的胚胎着床率 29.10% 和妊娠率 40.38%,两组间差异有统计学意义(P 值分别为 0.048 和 0.039),但后期随访发现两组间的妊娠活产率分别为 41.91% 和 32.69%,差异无统计学意义($P=0.125$);华知奋等^[23]研究发现 OEMC 病人行腹腔镜手术治疗后行辅助生殖治疗的人工受孕率仅为 20.59%,低于开腹手术后行辅助生殖治疗人工受孕率 56.25%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示腹腔镜 OEMC 剥除术可能对病人后期行辅助生殖存在潜在的影响。因此,如何改善 OEMC 合并不孕病人术后辅助生殖治疗的效果仍需进一步研究。

4 腹腔镜 OEMC 剥除术联合药物治疗对卵巢储备功能和生育的影响

OEMC 是一种雌激素依赖性疾病,临床常常于术前或术后联合药物等进行巩固治疗,其作用原理是通过药物抑制卵巢激素水平,使机体处于低雌激素状态,进而达到抑制术后病灶复发的目的,此外,

还可以通过减少术后创面分泌炎性因子,降低对卵巢皮质的直接损伤,进而改善卵巢储备功能。GnRH-a 类药物是临床用于治疗 OEMC 的一线用药。通过对 80 例 OEMC 病人的治疗效果进行对比研究,傅炜^[24]发现在再次妊娠率方面,病人行腹腔镜 OEMC 剥除术前应用醋酸亮丙瑞林治疗 3 个月再次妊娠率为 75.0%,明显高于单纯行手术治疗组的 42.9%;复发率方面,术前用药组复发率为 5.0%,明显低于单纯手术组的 17.5%,两者组间均差异有统计学意义($P<0.05$),提示术前联合用药有助于减少对病人卵巢储备功能的损伤,有利于病人的再次妊娠,降低疾病术后的复发;类似地,有研究发现术前应用醋酸曲普瑞林预处理 OEMC 病人后再行手术治疗有助于缩短手术时间、减少出血量,其原因可能与 GnRH-a 能有助于缩小病灶,减轻盆腔粘连程度,使手术操作更加容易和安全有关^[25];此外,通过随访 142 例 OEMC 病人治疗后的妊娠情况,王瑞东^[26]发现内异症生育指数低分的病人在行腹腔镜剥除术后应用亮丙瑞林或戈舍瑞林治疗能提高再次妊娠率,且延长用药周期效果更加显著。但是,病人长期应用 GnRH-a 可能会有潮热、盗汗、阴道干涩、性欲减退、骨密度降低,甚至股骨头坏死等副反应,需引起临床医生重视。除了 GnRH-a 类药物,临床上孕激素类药物亦常用于 OEMC 的治疗,研究发现病人在行腹腔镜手术前使用地诺孕素能明显改善病人的临床症状,且相比于使用 GnRH-a 类药物,其还能有效避免因血清雌二醇水平下降引起的一些不良反应^[27];通过一项 78 例 OEMC 病人的对照研究,赵霞、曾洁^[28]发现病人腹腔镜术后联用孕三烯酮治疗可在保护术后卵巢储备功能的同时复发率仅为 2%,明显低于单纯行手术治疗病人的 10%,且术后联合用药病人的再次妊娠率为 26%,明显高于单纯行手术病人的 12%,组间均差异有统计学意义($P<0.05$);此外,相比于孕三烯酮,研究发现 OEMC 病人术后服用甲地孕酮可使临床治疗效果更佳,且有助于抑制病灶的复发和提高术后的受孕概率^[29]。但需要注意的是,长期使用孕激素药物可能导致病人体重增加、痤疮、肝功能损害、阴道不规则流血、心境抑郁等不良反应,因此临床需谨慎联合用药并注意不良反应的防治。

5 结语

腹腔镜 OEMC 剥除术是 OEMC 诊断的“金标准”和首选治疗方式,但手术往往会影响术后病人的卵巢储备功能和生育能力,因此术者需具备高超的腹腔镜手术操作技能,熟练掌握缝合止血法,擅长合理联合应用能量器械,避免热损伤及术后并发症的

发生,最大程度地降低对术后卵巢储备功能的损伤。手术联合药物治疗可缩小病灶,改善盆腔粘连情况,降低手术难度提升安全性,有助于抑制病灶的复发,减低对卵巢储备功能的损伤和提高术后病人的生育能力,改善病人的预后情况,值得临床进一步深入研究和应用。

参考文献

- [1] 郭小玲. 腹腔镜下卵巢子宫内膜异位囊肿剔除对患者卵巢储备功能的影响研究[J]. 中国医药科学, 2016, 6(10): 57-59, 63.
- [2] 李汇. 亮丙瑞林联合腹腔镜治疗双侧卵巢子宫内膜异位囊肿效果观察及术后随访[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4953-4956.
- [3] VIGNALI M, SOLIMA E, BARBERA V, et al. Approaching ovarian endometrioma with medical therapy [J]. Minerva Obstet Gynecol, 2021, 73(2): 215-225.
- [4] ROMAN H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know [J]. J Visc Surg, 2018, 155 (Suppl 1): S31-S36.
- [5] KITAJIMA M, KHAN KN, HARADA A, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2018, 10: 92-102.
- [6] SANCHEZ AM, VIGANO P, SOMIGLIANA E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20 (2): 217-230.
- [7] KITAJIMA M, DEFRERE S, DOLMANS MM, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 685-691.
- [8] KOSTRZEWA M, STACHOWIAK G, ZYLA M, et al. Women's fertility after laparoscopic cystectomy of endometrioma and other benign ovarian tumors-a 24-month follow-up retrospective study [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2016, 37(4): 295-300.
- [9] EVANS MB, DECHERNEY AH. Fertility and Endometriosis [J]. Clin Obstet Gynecol, 2017, 60(3): 497-502.
- [10] 康卫卫, 肖西峰, 李懋, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术中EFI评分对术后IVF-ET妊娠结局的预测价值研究[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(1): 22-25.
- [11] 贺春, 周均霞, 赵玲玲, 等. 基础卵泡刺激素/黄体生成素比值预测卵巢储备功能的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(23): 5489-5491.
- [12] 周念, 袁健生, 吴宝连, 等. AMH、E-2、LH、FSH水平评估女性不孕症患者卵巢功能状态的价值分析[J]. 内科, 2020, 15 (1): 42-44.
- [13] 邓潇, 舒宽勇. 抗苗勒管激素检测在评估女性卵巢储备功能中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2319-2321.
- [14] 潘小静, 朱君彪. 阴道超声对卵泡发育和卵巢储备功能的评估价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(13): 3151-3153.
- [15] 牛长英. 腹腔镜卵巢子宫内膜异位症囊肿剔除术缝合止血法对卵巢储备功能的影响[J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(2): 165-167.
- [16] 李娟英, 沈伟卫, 胡惠敏. 腹腔镜卵巢囊肿剔除术中双极电凝止血的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2019, 24(5): 978-979.
- [17] ASGARI Z, ROUHOLAMIN S, HOSSEINI R, et al. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(5): 1015-1022.
- [18] 宋冬冬, 夏迎春, 彭伟. 腹腔镜卵巢囊肿剔除术超声刀和缝合止血两种止血方法对卵巢功能的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(10): 89-91, 134.
- [19] 杨秋. 腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剔除手术对卵巢储备功能及生育的影响分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(12): 101-102.
- [20] 王春梅, 肖新益. 腹腔镜剔除术与开腹囊肿剥脱术对卵巢子宫内膜异位囊肿患者卵巢储备及生育功能的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(20): 132-133.
- [21] 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]. Fertil Steril, 2016, 106(1): 164-171.
- [22] 薛乃瑞, 李绪清, 黄苗苗, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术对冻胚移植结局的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 821-825.
- [23] 华知奋, 刘彧, 吴琼蔚, 等. 腹腔镜下卵巢囊肿剔除术对双侧卵巢子宫内膜异位症患者卵巢及生育功能的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(9): 1243-1245.
- [24] 傅炜. 腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术联合亮丙瑞林对卵巢储备功能及生育的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28 (10): 1891-1892.
- [25] 曾辛, 段颖卿, 徐静, 等. 卵巢子宫内膜异位囊肿患者术前应用促性腺激素释放激素激动剂的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(13): 109-113.
- [26] 王瑞东. 卵巢子宫内膜异位囊肿术后GnRh-a不同治疗方案对妊娠率的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(z2): 152-153.
- [27] OZAKI R, KUMAKIRI J, JINUSHI M, et al. Comparison of effect of preoperative dienogest and gonadotropin-releasing hormone agonist administration on laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(4): 969-976.
- [28] 赵霞, 曾洁. 腹腔镜与孕三烯酮联合对卵巢子宫内膜异位囊肿的疗效及预后[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(6): 82-85.
- [29] 黄晓惠. 腹腔镜联合不同药物治疗卵巢型子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(26): 162-163.

(收稿日期: 2021-10-10, 修回日期: 2021-11-28)