

# 卵巢型子宫内膜异位症对母儿围产结局的影响

黄俊<sup>1</sup>, 牛刚<sup>2</sup>

(1.赣州市人民医院妇科,江西 赣州 341000;2.中山大学附属第一医院妇产科,广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨卵巢型子宫内膜异位症对母儿围产结局的影响。【方法】回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于我院妇科行腹腔镜手术的单侧卵巢子宫内膜异位症患者 162 例(EM 组),失访 6 例。对照组为同期接受腹腔镜下单侧卵巢囊肿剔除术的非子宫内膜异位症患者 152 例(NEM 组),失访 8 例。其中,两组患者根据妊娠方式各分为两个亚组,即自然妊娠组(其中,EM1 组 92 例;NEM1 组 112 例)和经 ART 妊娠组(其中,EM2 组 64 例;NEM2 组 32 例)。追踪和随访各组患者的围产结局,并对相关观察指标进行分析和统计。【结果】EM1 组的流产率、早产率均比 NEM1 组高,差异有统计学意义( $P$  分别为 0.01 和 0.04),但是小于胎龄儿的发生率两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。EM1 组的胎膜早破、前置胎盘和产后出血的发生率均高于 NEM1 组,差异有统计学意义( $P$  值分别为 0.01、0.03、0.02)。EM2 组的胎膜早破的发生率较 NEM2 组明显升高,差异有统计学意义( $P = 0.03$ )。【结论】卵巢型子宫内膜异位症可增加妊娠期发生流产、早产、前置胎盘、胎膜早破的风险以及增加产后出血的风险。

**关键词:**卵巢型子宫内膜异位症;妊娠;围产结局

中图分类号:R711 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2016)06-0881-05

## Effect of Ovarian Endometrioma on Pregnancy Outcomes

HUANG Jun<sup>1</sup>, NIU Gang<sup>2</sup>

(1.Department of Gynecology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China; 2.Department of Obstetrics & Gynecology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: NIU Gang, E-mail: niugdr@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To study the effect of ovarian endometrioma on pregnancy outcomes. 【Methods】 From January 2010 to January 2014, the patients with unilateral ovarian cyst were enrolled in this retrospective study (EM group: 162 with ovarian endometrioma; NEM group: 152 with pathological confirmed non-endometriosis). They all received laparoscopic excision of ovarian cyst in Ganzhou People's Hospital. Six cases of EM group and 8 cases of NEM group were lost during follow-up. These two groups were divided into subgroups according to their way of pregnancy: natural pregnancy group (EM1: 92 cases; NEM1: 112 cases) and ART group (EM2: 64 cases; NEM2: 32 cases). Analysis was performed about the pregnancy outcomes between these groups. 【Results】 The miscarriage rate and preterm birth rate of EM1 group were significant higher than that of ENM1 group ( $P = 0.01$ ;  $P = 0.04$ , respectively). But there was no difference of the rate of small for gestational age between these two groups. The risk of premature rupture of membrane, placenta previa and postpartum hemorrhage were increased in EM1 group, compared to the NEM1 group ( $P = 0.01$ ;  $P = 0.03$ ;  $P = 0.02$ , respectively). The risk of premature rupture of membrane of EM2 group was also significantly higher than NEM2 group ( $P = 0.03$ ). 【Conclusions】 Ovarian endometrioma increased the risk of miscarriage rate, preterm birth, premature rupture of membrane and placenta previa during pregnancy and also increased the risk of postpartum hemorrhage.

**Key words:** ovarian endometrioma; pregnancy; perinatal outcome

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(6): 881-885]

收稿日期:2016-07-21

基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800297)

作者简介:黄俊,主治医师,研究方向:普通妇科,E-mail:601815407@qq.com;牛刚,通信作者,副教授,研究方向:普通妇科,E-mail:niugdr@163.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫内层及肌层以外的部位,并出现周期性的出血。近年来,EM的发病率有所上升,其导致的痛经、慢性盆腔痛及其相关性的不孕等,对育龄期妇女的健康造成很大的影响。“在位内膜决定论”认为,子宫内膜异位症患者的在位内膜发生了细胞的重构、免疫环境失调、氧化应激、激素水平的改变等等,可能是导致不孕的原因之一<sup>[1]</sup>。此外,EM患者子宫内膜微环境的失调,是否影响从胚胎着床到妊娠结束的整个过程,进而影响母儿的围产结局?目前,国内外对子宫内膜异位症与母儿的围产结局之间的关系,尚无明确结论。本研究拟通过追踪随访和分析卵巢型EM患者的母儿围产结局,了解卵巢型子宫内膜异位症与围产结局的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

选取2010年1月至2014年1月就诊于我院妇科的EM患者作为实验组,所有患者均接受腹腔镜检查,经病理检查结果证实为单侧卵巢型子宫内膜异位症的患者。以上2组又根据患者妊娠的方式分为两个亚组:自然妊娠组和经辅助生育技术妊娠组。所有患者符合以下纳入标准:①术前双合诊提示为单侧附件区包块,经腹经阴道彩超检查及术中所见均提示为单侧卵巢囊肿;②术后1年内均成功怀孕;③初产妇。排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②孕前合并严重心脑血管、肝肾及其他内分泌疾病者;③合并自身免疫性疾病患者;④合并子宫腺肌症患者;⑤同时合并其他类型子宫内膜异位症患者;⑥年龄超过40岁患者;⑦术后使用辅助药物治疗者。本研究由江西省赣州市人民医院伦理委员会审批通过,所有研究对象均在术前签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 研究分组 实验组(EM组,  $n = 162$ )所有患者均接受腹腔镜下单侧卵巢囊肿剔除术,并经术后病理结果证实为卵巢子宫内膜异位囊肿患者。所有患者术中所见均为单侧卵巢囊肿,囊肿表面光滑,与周围组织及器官无致密粘连,无合并其他类型子宫内膜异位症(如深部浸润型子宫内膜异位症),囊壁完整剔除后,卵巢重新缝合成形,术

后反复冲洗盆腔,卵巢表面均放置防粘连生物膜。对照组选择同期接受腹腔镜手术,最后病理结果提示为除子宫内膜异位症以外的单侧卵巢囊肿患者。EM组最终失访6例,其余患者根据妊娠方式分为EM1组( $n = 92$ )和EM2组( $n = 64$ )。对照组为非子宫内膜异位症患者组(non-endometriosis, NEM组,  $n = 152$ ),所有患者均接受腹腔镜下单侧卵巢囊肿剔除术,术中检查未发现内异症病灶,且术后病理提示为除子宫内膜异位症以外的非恶性疾病的患者。NEM组最终失访8例,其余患者根据妊娠方式分为NEM1组( $n = 112$ )和NEM2组( $n = 32$ )。

1.2.2 观察指标 所有患者均收集基本临床资料,包括年龄、术前体质量指数(body mass index, BMI)、孕次、术前卵巢囊肿的平均直径等。所有患者均进行跟踪随访,对患者的孕期发生的以下情况进行记录,并统计各组患者的以下指标:①与胎儿(新生儿)结局相关的指标:流产率,早产率,小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)发生率;②与母亲围产结局相关的指标:未足月胎膜早破发生率(preterm premature rupture of membrane, PPRM),胎膜早破发生率(PROM),妊娠期高血压发生率(gestational hypertension, GH),子痫前期发生率,妊娠期糖尿病发生率(gestational diabetes mellitus, GDM),前置胎盘发生率(placenta previa, PP),胎盘早剥发生率(placental abruption, PA),剖宫产率以及产后出血率(postpartum hemorrhage, PH)。

### 1.3 统计学方法

所有统计分析采用SPSS 17.0软件完成,应用卡方检验对实验组和对照组之间、EM1组和EM2组之间、NEM1组和NEM2组之间的年龄、术前BMI、术前囊肿平均直径等一般资料进行统计学分析。应用logistic回归分析对不同分组的母儿围产结局相关指标进行统计学分析,结果用比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

实验组和对照组患者年龄段为19~40岁,实验组和对照组之间、EM1组和EM2组之间、NEM1组和NEM2组之间的年龄、术前BMI、孕次、

术前囊肿平均直径等一般资料均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 2.2 不同分组胎儿(新生儿)结局相关指标的比较

EM1组与EM2组之间、NEM1组与NEM2组之间的流产率、早产率以及SGA发生率均无统计学差异( $P > 0.05$ ;表1)。EM1组的流产率、早产率均比NEM1组高,差异有统计学意义( $P = 0.01$ ;  $P = 0.04$ ),但SGA发生率两组之间无统计学差异( $P > 0.05$ ;表1,2)。EM2组与NEM2组之间的流产率、早产率以及SGA发生率均无统计学差异( $P > 0.05$ ;表1)。

表1 两组胎儿(新生儿)结局相关指标比较

Table 1 Outcomes of fetal (neonatal) outcomes in different groups [n(%)]

Group	Cases	Abortion rate	Preterm birth rate	SGA rate
EM1	92	17(18.5) <sup>1)</sup>	10(13.3) <sup>1)</sup>	8(10.7)
EM2	64	9(14.1)	5(9.1)	4(7.3)
NEM1	112	8(7.1)	5(4.8)	7(6.7)
NEM2	32	2(6.3)	2(6.7)	1(3.3)

When calculating preterm birth rate and SGA rate, the denominator was equal to the number of total cases minus the number of miscarriage cases. 1) represents  $P < 0.05$  (EM1 vs NEM1)。

表2 EM1组和NEM1组之间胎儿(新生儿)结局相关指标的比较

Table 2 Comparison of fetal (neonatal) outcomes between EM1 group and NEM1 group (%)

Outcomes	EM1	NEM1	OR(95%CI)	P
Abortion Rate	18.5	7.1	2.95(1.21 ~ 7.18)	0.01
Preterm Birth Rate	13.3	4.8	3.05(3.05 ~ 9.32)	0.04
SGA Rate	10.7	6.7	1.66(0.57 ~ 4.78)	0.35

## 2.3 不同分组患者围产结局的比较

EM1组和EM2组之间、NEM1组和NEM2组之间的PPROM、PROM、GH、子痫前期、GDM、PP、PA及PH发生率均无统计学差异。但EM1组的剖宫产率明显低于较EM2组,差异有统计学意义( $P = 0.03$ , 比值比为OR = 0.44, 95% CI 0.21 ~ 0.94);而NEM1组和NEM2组的剖宫产率则无明显差异(表3)。EM1组的PROM、PP和PH的发生率均明显高于NEM1组,差异有统计学意义(表4),其余指标均无统计学差异。EM2组的PROM发生率较NEM2组明显升高( $P = 0.03$ , 比值比为OR = 4.03,

95% CI 1.07 ~ 15.12),其余指标均无统计学差异(表3)。

表3 不同分组之间围产结局

Table 3 Pregnancy outcomes in different groups [n(%)]

Pregnancy outcome	EM1 (n = 75)	EM2 (n = 55)	NEM1 (n = 104)	NEM2 (n = 30)
PPROM	4(5.3)	1(1.8)	1(1.0)	0(0)
PROM	23(30.7)	17(30.9)	15(14.4)	3(10.0)
GH	2(2.7)	1(1.8)	4(3.8)	1(3.3)
Preeclampsia	3(4.0)	0(0)	1(1.1)	0(0)
GDM	13(17.3)	5(9.1)	10(9.6)	3(10.0)
PP	8(10.6)	5(9.1)	3(2.9)	0(0)
PA	1(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)
PH	10(13.3)	6(10.9)	4(3.8)	1(3.3)
Cesarean section	17(22.7)	22(40.0)	24(23.1)	8(26.7)

The number of cases in different groups was equal to the number of total cases minus the number of miscarriage cases.

表4 EM1组和NEM1组患者围产结局相关指标的比较

Table 4 Comparison of pregnancy outcomes between EM1 group and NEM1 group (%)

Pregnancy outcome	EM1	NEM1	OR(95%CI)	P
PROM Rate	30.7	14.4	2.62(1.26 ~ 5.47)	0.01
PP Rate	10.6	2.9	4.02(1.03 ~ 15.70)	0.03
PH Rate	13.3	3.8	3.85(1.16 ~ 12.78)	0.02

## 3 讨论

本研究通过回顾性分析,比较了子宫内膜异位症患者及非子宫内膜异位症患者两组之间的胎儿(新生儿)结局以及患者的围产结局之间的差异。国内外学者对于子宫内膜异位症能否影响母儿围产结局,尚存在一定的争议。大多数研究存在以下两个局限性,因而很难得出统一的结论。首先是研究方法上的差异。有相当一部分研究比较的是内异症患者在接受治疗前和接受治疗后的妊娠结局之间差异(即自身对照),并未设置外对照。其次是研究对象存在选择偏倚。子宫内膜异位症患者同时合并不孕的几率较高,为了符合研究对象的同质性,相关研究会倾向于选择同时合并不孕的病例作为研究对象,造成选择偏倚。因此,需要更进一步的研究为该领域提供科学证据。

Matorras 等<sup>[2]</sup>通过回顾性分析发现,子宫内膜异位症同时合并不孕的患者( $n = 174$ )发生流产的风险与经腹腔镜证实为非子宫内膜异位症但又同时合并不孕的患者( $n = 174$ )无明显差异。然而, Hjordt 等<sup>[3]</sup>却得出了不同的结果。他们分析了丹麦国家数据库中 24 667 名子宫内膜异位症患者和 98 668 名非子宫内膜异位症患者的数据,发现子宫内膜异位症患者发生流产的风险要显著高于非子宫内膜异位症患者(相对危险度为 1.2)。经过亚组分析,自然妊娠的患者和经 ART 成功怀孕的子宫内膜异位症患者的流产风险亦均比相应亚组的非子宫内膜异位症患者高(相对危险度分别为 1.21 和 4.34),差异有统计学意义。本研究亦发现自然妊娠的子宫内膜异位症患者发生流产的风险较非子宫内膜异位症患者高。虽然在经 ART 成功妊娠的患者中,子宫内膜异位症患者流产的发生率高于非内异症患者(14.1% vs. 6.3%; OR = 1.15, 95% CI: 0.23 ~ 5.726),但差异无统计学意义( $P = 0.86$ )。最近,对于经 ART 成功妊娠的患者中,发生流产的风险与子宫内膜异位症之间的相关性,两篇不同的高质量荟萃分析研究,却得出了截然不同的结论<sup>[4-5]</sup>。因此,仍需要更高质量的研究为该争议提供临床依据。

本研究结果发现,在自然妊娠患者中,子宫内膜异位症患者较非子宫内膜异位症患者发生早产的风险升高(OR = 3.05, 95% CI 3.05 ~ 9.32),这与 Stephansson 等<sup>[6]</sup>及 Stern 等<sup>[7]</sup>的研究结果相一致;发生前置胎盘的风险亦升高(OR = 4.02, 95% CI 1.03 ~ 15.70),这与 Lin 等<sup>[8]</sup>的研究结果相一致。但是,在经 ART 成功怀孕的患者中,虽然子宫内膜异位症患者发生前置胎盘、产后出血的发生率较非子宫内膜异位症患者升高(OR 值分别为: 0.91 和 3.55),但是差异无统计学意义( $P$  值分别为: 0.09 和 0.22),与 Takemura 等<sup>[9]</sup>和 Healy 等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。至于胎膜早破的发生风险,无论是自然妊娠还是经 ART 妊娠,子宫内膜异位症患者均高于非子宫内膜异位症患者( $P$  值分别为: 0.01 和 0.03),但国内外尚无相关报道。

子宫内膜异位症是一种多因素引起疾病,它与患者体内的激素水平异常、免疫微环境失调、炎症反应和氧化应激等密切相关。鉴于对子宫内膜异位症认识的逐渐加深以及它对患者造成的多方面影响,更多的学者认为它更像是一种综合征。

“在位内膜决定论”认为,子宫内膜异位症患者的在位子宫内膜发生了异常的结构改变和细胞生物学功能的改变,从而导致了内膜生长、成熟、蜕膜化发生障碍,降低子宫内膜对胚胎的容受性,影响螺旋动脉的重构,甚至影响受精卵着床和胎盘形成的全过程<sup>[11-12]</sup>。这可能是导致子宫内膜异位症患者发生流产的风险较非子宫内膜异位症患者明显升高的重要原因。螺旋动脉重构过程的异常以及胎盘形成不良,可能引起胎盘功能的下降,导致胎儿宫内生长发育受限或 SGA,早产的发生率亦随之升高<sup>[13]</sup>。

子宫内膜异位症患者盆腔解剖结构的异常,以及手术对输卵管和子宫的刺激,均可能在一定程度上影响输卵管的蠕动功能。而且,子宫内膜异位症本身是一种炎症性疾病,子宫内膜异位症患者的腹腔液和异位病灶中肿瘤细胞坏死因子、白介素-6、白介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 炎症趋化因子、前列腺素等细胞因子的表达均明显升高。一方面,炎症反应可刺激子宫发生收缩以及宫颈的消退,可诱发早产<sup>[14]</sup>;另一方面,炎症刺激导致子宫收缩在受精卵着床期的频率和幅度发生异常,可影响受精卵的运送和着床位置,导致前置胎盘的发生<sup>[15-16]</sup>。子宫内膜异位症患者中前置胎盘发生率的升高在一定程度上造成了剖宫产率和产后出血的风险升高。至于子宫内膜异位症患者发生胎膜早破的风险增高的原因,目前尚未明确。

本研究显示子宫内膜异位症可影响母儿的围产结局,主要表现为孕期发生流产、早产、前置胎盘、胎膜早破的风险增加,分娩后发生产后出血的几率升高。本研究为临床上对子宫内膜异位症患者的孕前、孕期、产后的管理,有重要的指导意义。孕前咨询应充分告知患者相关的风险和可能的并发症,孕期应加强妊娠风险的评估和进行有效的监测,为胎儿(新生儿)以及母亲提供合理的孕期指导,分娩后应警惕产后出血的发生等等,这些均有利于提前预防不良事件的发生和有助于改善母儿围产结局。

#### 参考文献:

- [1] AHN SH, MONSANTO SP, MILLER C, et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 795976.
- [2] MATORRAS R, RODRIGUEZ F, GUTIERREZ DTG,

- et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998, 77(1): 101-105.
- [3] HJORDT HM, DALSGAARD T, HARTWELL D, et al. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(5): 483-489.
- [4] BARBOSA MA, TEIXEIRA DM, NAVARRO PA, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(3): 261-278.
- [5] HAMDAN M, OMAR SZ, DUNSELMAN G, et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(1): 79-88.
- [6] CARASSOU-MAILLAN A, POULY JL, MULLIEZ A, et al. Adverse pregnancy outcomes after assisted reproduction technology in women with endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014, 42(4): 210-215.
- [7] STERN JE, LUKE B, TOBIAS M, et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1438-1445.
- [8] LIN H, LENG JH, LIU JT, et al. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(4): 455-458.
- [9] TAKEMURA Y, OSUGA Y, FUJIMOTO A, et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(2): 113-115.
- [10] HEALY DL, BREHENY S, HALLIDAY J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1): 265-274.
- [11] BROSENS I, BROSENS JJ, FUSI L, et al. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 30-35.
- [12] BROSENS I, PIJNENBORG R, BENAGIANO G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis[J]. *Placenta*, 2013, 34(2): 100-105.
- [13] BROSENS I, PIJNENBORG R, VERCRUYSSSE L, et al. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(3): 193-201.
- [14] STEPHANSSON O, KIELER H, GRANATH F, et al. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(9): 2341-2347.
- [15] KUNZ G, BEIL D, HUPPERT P, et al. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(1): 76-82.
- [16] AGUILAR HN, MITCHELL BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(6): 725-744.

(编辑 徐杰)