

子宫腺肌病合并不孕的管理现状及展望

徐冰

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院妇产科

作者简介:副主任医师,副教授,日本京都府立医科大学博士、博士后。主要研究方向为子宫内膜异位症、妇科内分泌。发表多篇 SCI 研究论文,主持国家自然科学基金项目。任中国医师协会子宫内膜异位症专业委员会委员、中国妇幼保健协会生育力保存专业委员会委员、北京市医学会妇科内镜分会委员、上海市中医药学会生殖分会常委、生殖外科与输卵管学组委员等。

【关键词】子宫腺肌病;不孕;管理

【中图分类号】R 711.74

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2019)04-010-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.04.03

子宫腺肌病(adenomyosis, ADS)是指子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层生长,同时伴有周围肌细胞的反应性肥大和增生。临床主要表现为渐进性痛经、月经量增多和异常子宫增大。传统的 ADS 诊断主要依赖于子宫切除术后的病理学检查,认为 80% 以上的 ADS 患病人群为 40~50 岁的已婚已育妇女,ADS 是否导致生育能力降低或不孕,长期以来一直存在争议。近年来,随着影像检查技术尤其是经阴道超声(transvaginal sonography, TVS)和盆腔核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的应用,大大提高了 ADS 非手术诊断的敏感性和准确性。目前虽然缺少确切的流行病学资料,但普遍认为,ADS 发病率明显上升且呈年轻化趋势,ADS 是导致不孕的重要原因之一;年轻、难治性不孕女性中合并严重 ADS 问题日益突出;即使成功妊娠,ADS 患者发生流产、早产、胎膜早破、妊娠期高血压疾病、产后出血、子宫破裂等风险远高于正常人群。但对这类患者的管理存在诸多争议和困难,缺少标准化治疗方案。ADS 合并不孕已经成为妇产科和生殖领域的重要问题。

1 子宫腺肌病导致不孕的原因

以往对于 ADS 的研究证据,主要见于手术切除后的病理标本。资料多来源于 40~50 岁经产妇,故普遍认为多次妊娠分娩、反复刮宫流产所致的子宫内膜损伤、基底层内膜直接侵入到肌层内生长是 ADS 发生的主要原因。近年来随着生育年龄的延迟,许多不明原因的不孕症被诊断为 ADS。传统单一的子宫内膜损伤机制无法解释 ADS 形成及不孕的原因,更多假说被提出用于解

释 ADS 与不孕症之间的关系。

子宫肌层内面与子宫内膜之间的结合处,称为子宫结合带(junctional zone, JZ)。正常 JZ 厚度约 4 mm,当 MRI 提示 JZ 厚度 >12 mm 时,高度疑诊 ADS。JZ 区受雌孕激素调节,发生周期性变化,使子宫收缩与月经周期同步,对维持正常月经、精子输送及受精卵种植等生理功能起重要作用。当 JZ 区发生结构异常和功能缺陷时,则可能发生 ADS,并可导致胚胎植入失败和不孕。ADS 可能通过改变子宫收缩运动、破坏宫腔内环境、降低子宫内膜容受性、影响精子运输、干扰胚胎着床等多个环节降低 ADS 患者的生育功能。即使勉强获得妊娠,子宫发生纤维化变硬,孕期宫腔不能随胎儿生长而相应增大,也容易发生流产和早产。

近年来,日本学者通过分析 MRI 影像学发现将 ADS 分为 4 种类型,并推测不同类型 ADS 可能有各自形成的机制。I 型 ADS 病灶与增厚的 JZ 区直接相连,而近浆膜层肌层保存完好,该类 ADS 的发生可能与子宫内膜损伤有关;II 型病灶主要由浆膜层侵入肌层,JZ 区未被累及,推测该类 ADS 的发生可能源自盆腔子宫内膜异位症(以下简称“内异症”)。异位的子宫内膜不仅向盆腔后方侵及腹膜、卵巢、直肠等部位,且侵入子宫后壁浆膜层,并向子宫肌层浸润。III 型为 ADS 病灶孤立于子宫肌层之间,内膜和浆膜层均未受累,IV 型则为以上混合型。

尤其值得关注的是,超过 90% 的 II 型患者 ADS 病灶主要累及子宫后壁,并与盆腔内异症、卵巢巧克力囊肿甚至深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)并存。与其他类型相比,II 型 ADS 合并不孕比例最高,不孕原因更加复杂。这类患者常常发

生盆腔内严重黏连,多种病理形态同时混杂存在,进一步增加了诊治的复杂性。临床症状严重,手术困难,复发率高,妊娠成功率低。可以说 ADS 和内异症的共同存在更加剧了对生育过程的不良影响,从排卵、受精、着床、发育各个环节,均出现阻碍。即使实施辅助生殖技术,也容易出现取卵困难、移植失败、反复助孕失败、妊娠结局不良等问题,是临床治疗的难题。

2 子宫腺肌病合并不孕的管理现状

尽管有多种手段用于 ADS 合并不孕症的治疗,但总体来说,缺少标准化治疗方案。建议结合患者年龄、症状严重程度、生育意愿、卵巢功能情况等因素,综合分析,选择适当的治疗方法。现就目前临床常用药物治疗、手术治疗和辅助生殖助孕状况和存在的问题简述如下。

2.1 药物治疗

虽然有多种药物包括促性腺素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)、口服避孕药、曼月乐等治疗 ADS,新近地诺孕素亦被列入治疗 ADS,但这类药物无非通过中枢抑制、卵巢抑制或子宫内膜改变来达到缓解症状的目的,均不能满足促进妊娠的临床期许。迄今为止,单纯使用药物治疗 ADS 合并不孕的资料匮乏,尚无系统研究报道。

目前应用较多并被临床接受的药物是 GnRH-a 类制剂。GnRH-a 可抑制雌激素合成、缩小病灶、调节免疫活性、改善宫腔内环境、提高子宫内膜对胚胎的容受性。应用 GnRH-a 的另一优势是,这类药物不影响种植窗期子宫内膜间质细胞的蜕膜化,对囊胚的侵袭也无不利影响。通过以上机制,GnRH-a 起到控制症状并提高妊娠机会的作用。目前使用 GnRH-a 治疗后成功获得妊娠的数据多见于病例报道。经 GnRH-a 治疗后,自然妊娠多发生在停止治疗或月经复潮后 6 个月内。但该药物作用时间有限,停药后,病灶又会增大,症状反复。

2.2 辅助生殖技术

辅助生殖技术是治疗 ADS 合并不孕的重要手段。尽管 ADS 可能影响体外受精(in vitro fertilization, IVF)结果,但随着辅助生殖技术的进步,IVF 明显改善了 ADS 合并不孕患者的妊娠结局,成功解决了很多严重 ADS 不孕问题。

多数研究认为,ADS 对于胚胎移植率、妊娠率和活产率都存在不利影响。JZ 区厚度是可能直接影响 IVF 结局的重要因素,JZ 增厚与胚胎植入失败显著相关。研究发现当 JZ 厚度 < 10 mm 时,每周妊娠率为 45%,而当 JZ 厚度为 10 ~ 12 mm 或 > 12 mm 时,妊娠率则大大降低(分别为 16%、5%)。与不使用 GnRH-a 预处理相比,在胚胎移植前使用 GnRH-a 预处理可以明显提高临床妊娠率(51.3% vs 24.8%)。目前临床上常采用的方案为降调节超长方案行 IVF-胚胎移植(embryo transfer, ET)治疗,对于 ET 一般采用单囊胚移植。

2.3 手术治疗

基于目前的证据和经验,有生育意愿 ADS 患者的首

选治疗方式并非手术。对 ADS 患者实施保留子宫的保守性手术,究竟能否改善生育机会尚存在争议。ADS 的疾病特征在于病灶侵袭性生长深入肌层,术者在试图彻底切除病灶的同时,也可能造成正常组织的切除,导致子宫肌层缺损,子宫容积缩小,从而增加孕期子宫破裂、胎盘植入等严重并发症发生的风险。当病灶相对局限时,病灶切除术后患者的妊娠率及活产率均较高;而当 ADS 病变弥漫时,一定要分析具体情况,慎重评估手术可能带来的益处和弊端。另外,不仅 ADS 病灶本身,盆腔内常常合并存在的内异症、DIE、子宫肌瘤等都可能影响手术的结局。

有关 ADS 保守性手术对于不孕的治疗价值是近年来临床关注的话题。自 1990 年首次报道子宫腺肌病病灶切除术以来,至 2018 年世界范围内共报道 2 365 例该类患者治疗情况,其中 89.8% 由日本学者报道。手术方式的重点在于病灶切除方法和缝合方法两个方面。有局部病灶切除、楔形切除、病灶 H 型切除、三瓣法缝合、U 型缝合等。部分研究论及保留生育功能和妊娠相关问题。虽然 Osada 等报道了 ADS 病灶切除后 26 例有生育要求的 ADS 患者中,16 例成功妊娠,14 例足月分娩,无 1 例发生子宫破裂。但报道的研究病例数量有限,病例选择入组标准各不相同,而临床存在的 ADS 合并不孕患者疾病严重程度和子宫受损程度差异巨大,究竟哪些患者能够从手术中真正获益,尚需慎重评估。Kishi 等通过多因素分析保守性手术后结局,发现年龄 \geq 40 岁患者的临床妊娠率明显低于 39 岁以下患者(3.7% vs 41.3%);进一步分析两组中曾有 IVF 失败史患者,发现手术后妊娠成功率亦存在巨大差异(7.1% vs 60.8%)。认为年龄是妊娠结局的决定因素。对于 IVF 反复失败的年轻患者,手术可能会带来益处。

我们建议,当患者主诉严重疼痛症状、药物治疗无效、盆腔内合并复杂内异症和 DIE、助孕实施困难或反复助孕失败等情况下,慎重选择病例,考虑生育优先的手术处理模式,强调实施个体化治疗。

3 展望

随着经阴道超声和盆腔 MRI 的普及应用,ADS 非手术诊断的敏感性和准确性大大提高,人们对于 ADS 发病机制、分型、与生育功能的关系等方面认识更加深入。而现代生活方式的改变,如晚婚、晚育、少子化等趋势使得 ADS 发病年轻化、常与复杂内异症同时存在,合并难治性不孕等问题日益突出,临床治疗面临诸多困难。现有资料多局限于病例报道或小样本量的非对照研究,亟需开展大样本、系统性随机对照研究,建立明确可遵循的治疗策略和方针。提高对 ADS 的正确认识,早诊断、早干预,将大大降低临床治疗的难度,提高妊娠成功率。非激素类新型药物的研发未来可望为 ADS 合并不孕提供新的治疗方向。而妇科、生殖和产科医生的良好沟通、有效衔接、通力合作,将成为 ADS 不孕患者最佳的管理模式。(下转第 14 页)

adenocarcinoma arising from adenomyotic cyst: A case report and literature review [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2016, 42(2): 217 – 223.

- [12] Lu B, Chen Q, Zhang X, et al. Serous carcinoma arising from uterine adenomyosis/adenomyotic cyst of the cervical stump: a report of 3 cases [J]. *Diagnostic Pathology*, 2016, 11(1):46.
- [13] Izadi – Mood, N Samadi, S Sarmadi, et al. Papillary serous carcinoma arising from adenomyosis presenting as intramural leiomyoma [J]. *Archives of Iranian Medicine*, 2007, 10(2):258 – 260.
- [14] MATSUO K, CAHOON S S, GUALTIERI M, et al. Significance of adenomyosis on tumor progression and survival outcome of endometrial cancer [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21(13): 4246 – 4255.
- [15] Goumenou AG, Arvan DA, Matalliotakis IM, et al. Loss of heterozygosity in adenomyosis on hMLH1, P16Ink4 and GALT loai [J]. *International Journal of Molecular Medicine, of Molecular Medicine*, 2000, 6(6):667 – 671.
- [16] REBECCA K JONES R F, JUDITH N. BULmer, apoptosis and bcl – 2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis [J]. *Human Reproduction*, 1998, 3(2): 3496 – 3502.
- [17] NIE Ji – chan, LIU Xi – shi, GUO Sun – wei. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR – B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent [J]. *Reproductive Sciences*, 2010, 17(11): 995 – 1005.

- [18] TAKEUCHI K, YAMANAKA Y, HAMANA S, et al. Invasive adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis involving the rectosigmoid colon [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(5): 1004 – 1006.
- [19] Motohara K, Tashiro H, Ohtake H, et al. Endometrioid adenocarcinoma arising in adenomyosis: elucidation by periodic magnetic resonance imaging evaluations [J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2008, 13(3):266 – 270.
- [20] VERIT F F, ENDOMETRIOSIS Y O. Leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10): 5589 – 5597.
- [21] KUCERA E, HEJDA V, DANKOVCIK R, et al. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(2): 182 – 184.
- [22] Puppa G, Shozu M, Perin T, et al. Small primary adenocarcinoma in adenomyosis with nodal metastasis: a case report [J]. *Bmc Cancer*, 2007, 7:103.
- [23] LIU C H, CHANG W H, LIU Wei – min, et al. Serous carcinoma arising from adenomyosis [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017, 56(5): 706 – 707.
- [24] 李东林, 梁文通. 子宫腺肌病的特殊类型及恶变的诊治 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(2):160 – 163.
- [25] 王海静, 王悦, 祝洪澜, 等. 子宫腺肌病恶变 9 例临床病理分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 5(5):388 – 391.

(收稿日期:2018 – 09 – 29 编辑:向晓莉)

(上接第 11 页)

【参考文献】

- [1] Tan J, Moriarty S, Taskin O, et al. Reproductive outcomes after fertility – sparing surgery for focal and diffuse adenomyosis: A systematic review [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(4): 608 – 621.
- [2] Larsen SB, Lundorf E, Forman A, et al. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 157(2):206 – 211.
- [3] Maheshwari A, Gurunath S, Fatim F, et al. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(4):374 – 392.
- [4] Lesny P, Killick SR. The junctional zone of the uterus and its contractions [J]. *BJOG*, 2004; 111(11):1182 – 1189.
- [5] Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, et al. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium [J]. *Fertil Steril*, 2009, 93(7): 2130 – 2136.
- [6] Yohei Kishi, Hiroshi Suginami, Rihoko Kuramori, et al. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification [J]. *J Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(2): 114.e 1 – 114.e 7.
- [7] Xiao Y, Li T, Xia E, et al. Expression of integrin $\beta 3$ and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2):419 – 422.

- [8] Silva PD, Perkins HE, Schauburger CW. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin – releasing hormone agonist [J]. *Fertil Steril*, 1994, 61(1):171 – 172.
- [9] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus – sparing operative treatment for adenomyosis [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(2): 472 – 487.
- [10] Wang PH, Liu WM, Fuh JL, et al. Comparison of surgery alone and combined surgical medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(3): 876 – 885.
- [11] Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus – sparing surgery in adenomyosis – associated subfertility? [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(3):802 – 807.
- [12] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus – sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*, 2014, 101(2):472 – 487.
- [13] Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3):406 – 417.
- [14] Park CW, Choi MH, Yang KM, et al. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin – releasing hormone agonist treatment [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2016, 43(3):169 – 173.
- [15] Niu Z, Chen Q, Sun Y, et al. Long – term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(12):1026 – 1030.

(收稿日期:2019 – 02 – 25 编辑:向晓莉)