

输卵管异位妊娠的临床处理困惑讨论

孙智晶, 陈娟, 戴毅, 刘海元, 邓姗, 朱兰*

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院·中国协和医科大学北京协和医院

作者简介: 朱兰, 中国协和医科大学医学博士, 中国医学科学院·中国协和医科大学北京协和医院妇产科副主任, 教授, 博士研究生导师。中华医学会妇产科分会常委兼秘书长, 盆底学组组长。以第一作者在国内、外核心专业刊物上发表论文数百篇, SCI 文章 40 余篇。主编、主译《女性盆底学》等多部著作。专利 6 项。

* 通讯作者, E-mail: zhu_julie@vip.sina.com

【中图分类号】R 714.22⁺¹

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2018)07-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.07.01

输卵管异位妊娠是妇产科极为常见的急腹症, 在临床处理中, 还有一些令人困惑的问题, 临床医生的常规处理是否符合循证证据, 宫内孕与宫外孕同时存在如何处理, 在输卵管去留、手术方式、术后妊娠率方面有不够明确的地方, 现就以上问题进行讨论。

问题 1: 保留输卵管是否增加了术后宫内妊娠率? (孙智晶)

输卵管妊娠的手术治疗有开腹和腹腔镜, 现多选择腹腔镜, 包括输卵管切除和输卵管开窗。对于不保留生育功能的, 通常选择输卵管切除; 对于要求保留生育功能的, 输卵管开窗是否能更好地保留生育能力呢? Bouyer J 等^[1]报道了 1992~1996 年的 835 例接受输卵管切除、开窗和药物治疗的法国的一项研究, 治疗失败率分别是 1%、5% 和 36%。在两年随访终点时宫外孕复发率为 27%, 各种治疗方法没有差异。对于之前有不孕因素的妇女, 开窗术之后的妊娠率高于切除术, 对于没有不孕因素的妇女, 不同治疗方法是没有差异的。2012 年发表在 Fertil Steril. 杂志上有 1 064 例妇女参与的 1992~2008 年的一项研究, 主要指标是治疗后 2 年的受孕率, 输卵管切除后是 67%, 输卵管开窗术后和药物

治疗后是 76%。多因素分析, 显示 >35 岁和不育病史或输卵管病变会使生育率下降。对于这些患者, 输卵管开窗会使受孕率增加。治疗后 2 年的宫外孕复发率开窗术和切除术都是 18.5%, 药物治疗后是 25.5%^[2]。2014 年欧洲宫外孕手术研究组发表在 Lancet 上一项多中心的随机对照研究提供了更好的证据, 研究对象是腹腔镜确认输卵管妊娠并且对侧输卵管外观是好的, 主要观察指标是自然受孕率。从 2004 年 9 月至 2011 年 11 月共 446 例妇女参与, 随访 3 年, 开窗术后受孕率是 60.7%, 切除术后是 56.2%, 两者没有显著差异。持续性宫外孕的发生率开窗组高于切除组 (7% vs <1%; RR 15.0, 2.0~113.4), 重复性宫外孕是开窗组 8%, 切除组 5% (RR 1.6, 0.8~3.3)。因此对于对侧输卵管好的输卵管异位妊娠, 开窗术并没有明显提高生育能力^[3]。

在 2016 年英国皇家妇产科学会指南中也明确指出^[4], 当对侧输卵管是好的, 输卵管切除优于输卵管开窗 (推荐级别 B 级, 2016 年新增)。对于有生育能力下降的因素 (既往宫外孕、对侧输卵管受损、既往开腹手术史、既往盆腔炎症病史), 可以考虑输卵管开窗 (推荐级别 C 级, 2016 年新增)。

因此, 对于宫外孕手术输卵管去留, 应该综合

输卵管妊娠的情况,生育要求,既往不育病史和年龄,个体化选择开窗还是切除。

【参考文献】

- [1] Bouyer J, Job - Spira N, Pouly JL, et al. Fertility following radical, conservative - surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population - based study [J]. BJOG, 2000, 107(6): 714 - 721.
- [2] De Bennetot M, Rabischong B, Aublet - Cuvelier B, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population - based study [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1271 - 1276. e1 - 3.
- [3] Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. European Surgery in Ectopic Pregnancy (ESEP) study group. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open - label, multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1483 - 1489.
- [4] Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green - top Guideline No. 21 [J]. BJOG, 2016, 123(13): e15 - e55.

问题 2: 开窗术是否因部位不同(间质部、峡部、壶腹部)而预后不同? (陈娟)

输卵管妊娠占各种类型异位妊娠的 95 % 左右,其中壶腹部、峡部、伞端和间质部妊娠的比例分别为 70 %、12 %、11.1 %、2.4 %^[1]。手术治疗首选腹腔镜,分为保留输卵管和切除输卵管两类。方法主要有 3 种:线性切开 + 取胚(开窗术)、挤压术、病灶切除 + 端端吻合术。国内对峡部和壶腹部妊娠常采用患侧输卵管开窗术治疗。间质部妊娠治疗多数为宫角楔形切除 + 输卵管切除的方法,现有文献报道对于妊娠囊直径 < 3.5 cm 者也可以行宫角线性切开取胚术^[2]。该术式也被列入英国皇家的异位妊娠诊治指南中。

保守性手术要求在去除妊娠物同时,尽可能保留输卵管的解剖与功能。预后的评价指标主要为:持续性异位妊娠率、再次异位妊娠率、宫内妊娠率以及患侧输卵管通畅率。其中通畅度最能直观反映输卵管功能的恢复情况。有学者报道通过宫腔镜下选择性通液法测量患侧输卵管压力间接评价输卵管的通畅度,结果提示峡部妊娠开窗术后的通畅度和宫内妊娠率均低于壶腹部妊娠^[3]。推测可能与峡部本身壁厚腔窄、血运丰富的解剖学特征有关,对于此类患者应慎重选择术式。

【参考文献】

- [1] Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy [J].

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009, 23(4): 519 - 527.

- [2] Bremner T, Cela V, Luciano AA. Surgical Management of Interstitial Pregnancy [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2000, 7(3): 387 - 389.
- [3] 胡京辉, 杜炜杰, 王鑫炎. 重复输卵管妊娠保守手术后输卵管功能研究 [J]. 中国内镜杂志, 2010, 16(6): 571 - 574.

问题 3: 输卵管吻合术与生育的预后, 弊端, 如何选择? (戴毅)

输卵管吻合术对生育预后的影响结论不一:

① 输卵管吻合术可能导致妊娠率降低和再次异位妊娠的风险。Li 等^[1] 2015 年报道了 1 篇回顾性队列研究, 比较了输卵管异位妊娠 3 种不同手术方式: 输卵管切除、输卵管开窗术和输卵管吻合术对术后妊娠结局的影响。研究中输卵管切除患者 434 例, 输卵管开窗术 112 例, 输卵管吻合术 72 例。研究发现术后 24 月累积宫内妊娠率在输卵管切除、输卵管开窗和输卵管吻合 3 组中分别为 55.5 %、50.9 % 和 40.3 %。接受输卵管开窗术和输卵管吻合术的患者宫内妊娠的 HR 分别仅为 0.912 (95 % CI 0.762 ~ 2.017) 和 0.619 (95 % CI 0.328 ~ 0.927)。而术后 2 年累积的再次输卵管妊娠率在输卵管切除组为 8.1%, 输卵管开窗组为 6.3%, 输卵管吻合组却高达 16.7%。以输卵管切除组患者为对照, 行输卵管吻合的患者发生再次输卵管妊娠的风险 HR 为 2.280; 95 % CI 1.121 ~ 4.636。研究结论: 输卵管妊娠的患者行输卵管吻合术, 术后并不增加宫内妊娠率, 并且再次输卵管妊娠风险增高。

② 输卵管吻合术可以增加术后宫内妊娠率。2012 年《中华妇产科杂志》报道了 1 篇比较腹腔镜输卵管异位妊娠手术 + 输卵管重建与单纯腹腔镜输卵管异位妊娠手术患者术后的妊娠结局, 研究发现行输卵管重建组的患者术后 24 月宫内妊娠率为 86.2 %, 显著高于仅行输卵管异位妊娠手术的患者 (57.58 %)^[2]。研究结论: 腹腔镜输卵管妊娠术后输卵管重建可以增加术后的宫内妊娠率。

③ 尽管结论不统一, 2010 年仍有研究基于 553 例输卵管妊娠患者接受输卵管显微重建手术报道总的妊娠率 43.4 %, 活产率 29.2 %, 均高于接受单次体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 的患者, 再次异位妊娠率 7.9 %^[3]。研究认为输卵管重建可给予患者自然妊娠的希望, 且妊娠率高于单次 IVF, 因此是可以选择的。

弊端:增加再次输卵管异位妊娠的风险。

对于输卵管吻合术总的术后输卵管妊娠率为 4 % ~ 10 %^[4]。同时 WU GG 等^[5]报道再次输卵管异位妊娠的高危因素之一就是患者输卵管吻合术史。

如何选择?

机器人腹腔镜下吻合是一种选择,三维视野更容易显示细微结构,机器手更为灵活精细。Park JH^[6]2016 年报道 1 篇机器人腹腔镜下输卵管妊娠行病灶段输卵管切除及输卵管端端吻合术后妊娠结局的回顾性分析。作者随访了 14 例术后患者,并分析了术后 24 月的妊娠率。患者平均年龄 28 岁,平均停经时间(7.01 ± 1.57)周,平均人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)水平 9 289.00 ± 7 510.00 mIU/mL。术后总的累积妊娠率 63.64 % (7/11),其中 3 例活产、1 例孕 24 月流产。无 1 例再次输卵管妊娠。文章结论:对于术中仅有单侧输卵管功能的患者,机器人腹腔镜下患侧输卵管切断 + 吻合术是可以推荐的。同时另有 2010 年、2006 年的报道也支持机器人腹腔镜输卵管吻合术的优势。

【参考文献】

- [1] Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2015,5(9):e007339.
- [2] Niu J, Cui X, Wan X, et al. Clinical application of tubal reconstruction after laparoscopic tubal pregnancy operation [J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2012,26(9):1088 - 1090.
- [3] Schippert C, Bassler C, Soergel P, et al. Reconstructive, organ - preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2010,93(4):1359 - 1361.
- [4] Schippert C, Garcia - Rocha GJ. Is there still a role for reconstructive microsurgery in tubal infertility? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011,23(3):200 - 205.
- [5] Wu GG, Zhu L, Liu Y. Analysis of the relative factors of the onset of repeated ectopic pregnancy [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2003,38(10):608 - 610.
- [6] Park JH, Cho S, Choi YS, et al. Robot - assisted segmental resection of tubal pregnancy followed by end - to - end reanastomosis for preserving tubal patency and fertility: An initial report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(41):e4714.

问题 4:持续性宫外孕问题(刘海元)

持续性异位妊娠是指初次治疗后,滋养细胞未

被彻底清除,hCG 水平持续升高或持续不降伴随或不伴随临床症状。手术时异位妊娠病灶 < 3 cm 或者胎囊 < 8 mm,治疗时停经时间 < 42 d 以及盆腔粘连是发生持续性异位妊娠的高危因素^[1]。持续性异位妊娠的临床表现较初次发生的异位妊娠而言,症状不够明显,发生血液动力学不稳定和严重腹痛的病例少见。目前临床上对于有高危因素的患者,多以治疗后的 hCG 变化情况来早期识别持续性异位妊娠。虽然不同学者采用治疗后早期或者晚期的 hCG 下降情况,来预测持续性异位妊娠,但是在如何降低持续性异位妊娠风险上没有达成共识的方案^[2-4]。严格掌握保守手术指征和严密随诊术后 hCG 变化,并及早药物治疗,成为主要的预防手段。药物治疗以单次的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗为主,成功率为 71 % ~ 100 %^[5]。对于有 MTX 应用禁忌证、药物治疗失败、治疗过程中血液动力学不够稳定以及严重腹痛的持续性异位妊娠患者,要考虑手术治疗。手术治疗方法应该清除异位滋养细胞,切除患侧输卵管为宜。

【参考文献】

- [1] Zhang Y, Chen J, Lu W, et al. Clinical characteristics of persistent ectopic pregnancy after salpingostomy and influence on ongoing pregnancy[J]. *Obstet Gynaecol Res*, 2017,43(3):564 - 570.
- [2] Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, et al. Clearance curves of serum human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of persistent trophoblast [J]. *Hum Reprod*, 1995,10(3):683 - 687.
- [3] P Mock, D Chardonnens, P Stamm. The apparent late half - life of human chorionic gonadotropin (hCG) after surgical treatment for ectopic pregnancy? A new approach to diagnose persistent trophoblastic activity [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1998,78(1):99 - 102.
- [4] M Billieux, P Petignat, Anguenot, et al. Early and late half - life of human chorionic gonadotropin as a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surgery for tubal pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015,82(6):550 - 555.
- [5] Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, et al. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non - predictable complication to conservative surgery for tubal gestation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002,81(11):1053 - 1059.

问题 5:多部位妊娠问题(邓姗)

多部位妊娠(heterotopic pregnancy, HP)是指同时存在两个或两个以上的胚胎种植部位,在普通人群的发生率极低,而在体外受精 - 胚(下转第 9 页)

- 2224.

[3] Eliyahu E, Park JH, Shtraizent N, et al. Acid ceramidase is a novel factor required for early embryo survival [J]. *FASEB J*, 2007, 21 (7): 1403 - 1409.

[4] Zheng YM, Li L, Zhou LM, et al. Alterations in the frequency of trinucleotide repeat dynamic mutations in offspring conceived through assisted reproductive technology [J]. *Human reproduction*, 2013, 28(9): 2570 - 2580.

[5] 食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于囊袋扩张环等 158 个产品分类界定的通知 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0845/74696.html>.

[6] 食品药品监督管理局. 关于实施《医疗器械分类目录》有关事项的通告 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/177087.html>.

[7] 章娜. 人类辅助生殖技术用医疗器械的监管和标准现状 [J]. *生殖医学杂志*, 2015, 24(7): 591 - 596.

[8] YY/T 0995 - 2012 人类辅助生殖技术用医疗器械、术语和定义 [S].

[9] YY/T 1434 - 2016 人类体外辅助生殖技术用医疗器械、体外鼠

胚试验 [S].

[10] 食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/106095.html>.

[11] Keltz MD, Skorupski JC, Bradley K, et al. Predictors of embryo fragmentation and outcome after fragment removal in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(2): 321 - 324.

[12] Dadvand P, Pankin J, Rushton S, et al. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a register - based spatiotemporal analysis [J]. *AM J Epidemiol*, 2011, 173(2): 171 - 182.

[13] 蔡霞, 程祖亨. 人辅助生育技术培养环境的质量控制 [J]. *生殖医学杂志*, 2005, 14(3): 159 - 162.

[14] FDA, Devices Used for In Vitro Fertilization and Related Assisted Reproduction Procedures - Guidance for Industry, FDA Reviewers/Staff and Compliance.

(收稿日期: 2017 - 12 - 24 编辑: 向晓莉)

(上接第 5 页) 胎移植 (in vitro fertilization - embryo transfer, IVF - ET) 妊娠可高达 1 % ~ 2 %^[1-2]。HP 的诊治富有挑战性, 其停经、腹痛等症状并不特异, 难以鉴别 HP、先兆流产或卵巢过度刺激综合征^[2-3]。但即便是处理最棘手的宫内活胎合并输卵管间质部妊娠, 如能早期诊断并精细处理输卵管间质部的异位妊娠, 宫内妊娠也可以获得满意的围产结局^[4-5]。对于辅助生育技术获得的珍贵妊娠意义尤其重大, 强调高度警惕、早期诊断、早期治疗。

综合文献报道 45 例 IVF - ET 后宫角/间质部 HP 病例^[5], 30 例因腹腔内出血行手术治疗, 宫角/间质部妊娠发生破裂的平均孕周为 8.6 周 (4 ~ 17 周), 宫内妊娠最终均以剖宫产分娩, 平均孕周 36.2 周 (28 ~ 39 周), 14 例接受局部药物治疗, 平均孕周为 7 周 (4 ~ 13 周), 除 3 例后期发生宫内孕流产外 (失败率 21.4 %), 1 例剖宫产, 10 例均足月阴道分娩 (文献中无明确孕周描述)。

尽管总体结局令人满意, 但从失败病例可见, 仍有术中出血需切除子宫者, 所以应时刻做好相应的准备。就快速、确切的缝合要求而言, 腹腔镜手术的技术要求可能比开腹更高, 最好由有经验的医生完成, 而开腹手术永远不失为稳健的选择。

【参考文献】

[1] Xu Y, Zheng L, Chen H, et al. Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer following bilateral total salpingectomy/tubal ligation: case report and literature review [J].

J Mini Inv Gynecol, 2016, 23(3): 338 - 345.

[2] Wang LL, Chen X, YE DS, et al. Misdiagnosis and delayed diagnosis for ectopic and heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(1): 103 - 107.

[3] Barrenetxea G, Barinaga - Rementería L, Lopez de Larreuzea A, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 417. e9 - e15.

[4] Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine - only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002 [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 303 - 309.

[5] 邓姗, 陈蓉, 王瑾晖, 等. IVF - ET 后输卵管间质部合并宫内活胎妊娠诊治结局: 2 例报告并文献复习 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(11): 983 - 986.

总结 (朱兰教授)

宫外孕作为最常见的妇科急腹症, 一线青年医师常常要做临床决策, 通过北京协和医院副教授们对于一些临床困惑问题的讨论, 希望能为青年医师在宫外孕临床处理上提供帮助。对于宫外孕手术输卵管去留, 应该综合输卵管妊娠的情况, 生育要求, 既往不育病史和年龄, 个体化选择开窗还是切除。保守性手术要求在去除妊娠物同时, 尽可能保留输卵管解剖与功能。输卵管吻合术对生育预后的影响结论不一。辅助受孕技术的开展使得宫内宫外同时妊娠的概率增加, 需要临床医师早期诊断和处理。

(收稿日期: 2018 - 04 - 17 编辑: 向晓莉)