



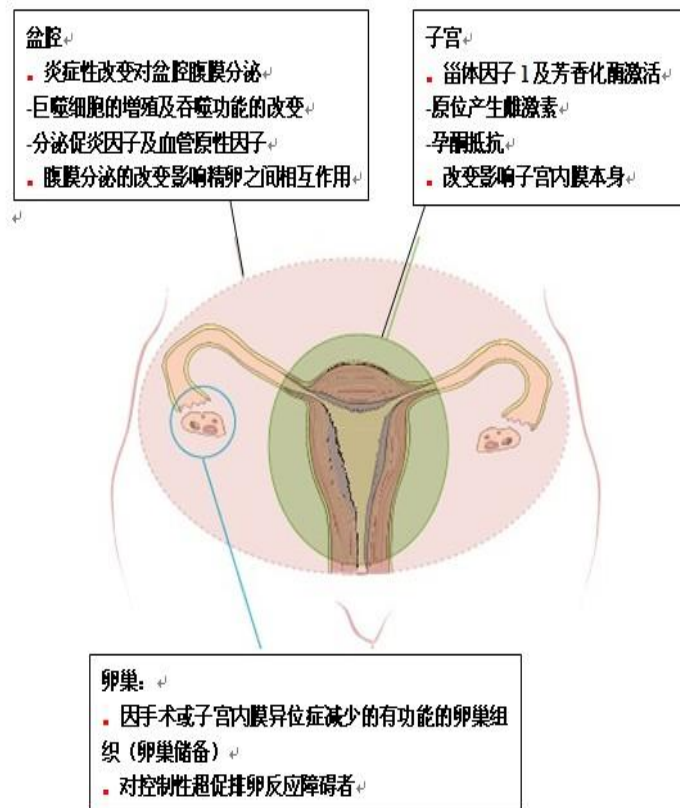
异位症的助孕选择策略的新考量

田莉

北京大学人民医院生殖中心

内异症对生育的影响

- 50%的内异症患者不孕
不孕患者？ 20~70%为内
异症
- 影响到生育的各个环节
卵巢功能、卵子质量、受
精、种植、输卵管功能
- 内异症影响巢储备功能
内异症损伤
手术的损伤

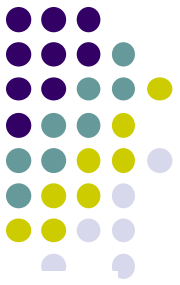


EM对妊娠影响



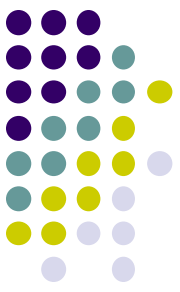
- 正常妇女月自然妊娠率20%
- 轻度内异症患者月自然妊娠率为 2%~5%
- 正常妊娠自然流产率只有15%
- EM流产发生率平均为40%
- EM患者妊娠合并症升高：流产、早产、先兆子痫、IUGR

不孕、流产、不孕治疗困难、产科合并症高



对有生育要求的内异症妇女

- 改善和促进生育：对于年轻未生育妇女应作为首要考虑因素，非并发症的情况下，利于生育
- 缓解和解除疼痛
- 减灭和消除病灶
- 减少和避免复发



临床面临的患者

- 一、EM并不孕症：二者诊断明确，
相对明确的治疗流程
- 二、合并生育能力不祥：有生育要求
如何治疗要充分考虑生育
有可能充分尽早试孕
- 三、不孕症可疑内异症：当找不到不孕原因时，
尤其是反复治疗效果不佳的不孕症，要考虑内
异症的可能性，根据患者的具体情况考虑治疗



内异症性不孕症

子宫内膜异位症相关的不孕症的治疗方法

- 期待治疗：只适合于生育能力不详的内异症
- 激素治疗
- 手术治疗
- 人工助孕
 - 人工授精 IUI
 - 体外受精胚胎移植 IVF-ET



单纯药物治疗对EM生育力无改善

GnRH-a, 口服避孕药, 高效孕酮, 雄激素衍生物

- ◆ 可以改善轻、中度子宫内膜异位症的症状
- ◆ 不能改善生育率并不能有效提高受孕率
(Hughes et al, 2004)

内异症不孕患者不主张单纯的药物治疗

内异症不孕患者的手术治疗的选择



- 对轻度EM进行病变及粘连部位的消融可以提高受孕能力
- 没有对中、重度子宫内膜异位症者手术切除是否会提高妊娠率相关的RCT及荟萃分析
- 与手术后期待治疗相比，手术治疗后用达那唑或GnRH治疗没有提高生育力证据等级Ib

单纯为生育而行的内异症手术适用于轻度患者

EM相关的助孕治疗



- 方法

人工授精 (IUI)

体外受精胚胎移植 (IVF-ET)

- ESHRE:

OI+IUI能够提高轻度EM不孕患者的妊娠率

N+IUI的作用不确定

由于使用促排卵药可能加重EM，建议是用3-4个周期后改IVF

EM不孕患者的体外受精治疗



- IVF适合于EM的不孕患者，特别是影响到输卵管、合并有男性异常、其他治疗失败者（RG B, 证据级别：2b）
- 总体水平来讲：EM患者的IVF妊娠率低于输卵管性不孕患者（RG B, 证据级别1a），处理得当可以改善妊娠率，取消率高
- IVF前使用GnRH-a：改善了卵子质量和子宫内膜容受性，没有增加Gn用量，获卵数没影响
- 对中、重度子宫内膜异位症者应考虑延长GnRH激动剂的治疗时间，报道妊娠率提高

手术还是助孕？如何选择？



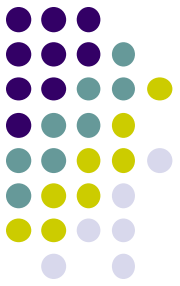
建议：对患者夫妇的生育能力进行综合评估后决定

综合评估



- 内异症病情的评估：囊肿大小、可疑破裂、可疑恶性、前次手术
- 生育能力评估：卵巢储备功能
男性异常
输卵管通畅实验
- 其它情况：输卵管积水
患者不愿手术

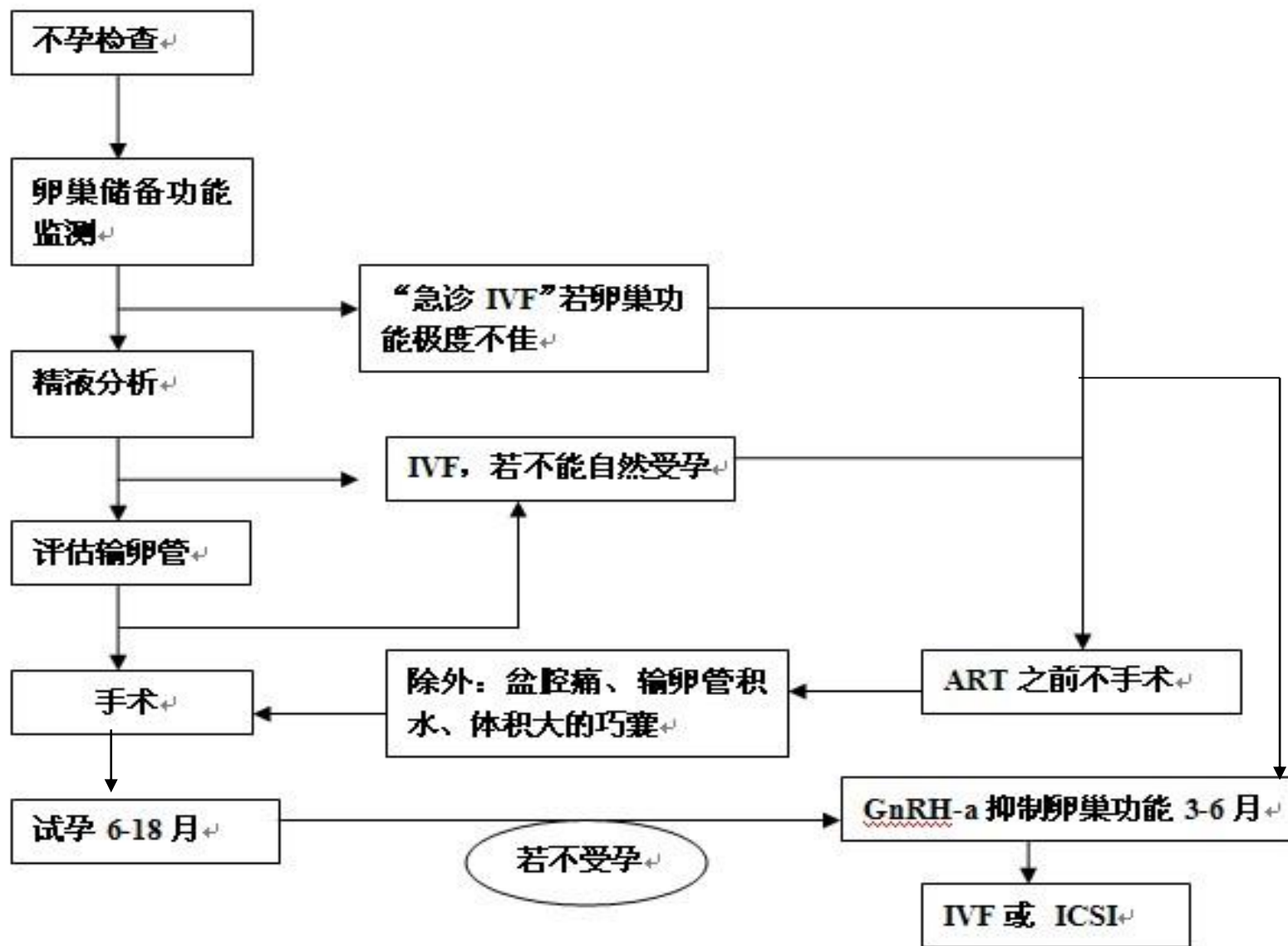
差！不建议手术

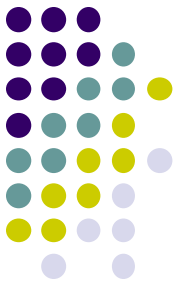


生育力评估

- 卵巢储备功能： 年龄
D3FSH水平
卵巢窦卵泡数AFC
AMH
- 输卵管通畅度： HSG
- 精液常规： 精子密度、活力、形态

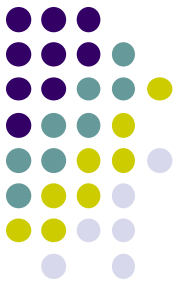
选择流程





建议助孕，而非手术治疗

- 卵巢储备功能低下
- 精液质量异常
- 输卵管不通
- 内异症手术治疗后一年未孕
- 年龄 ≥ 38 岁
- 不孕年限长



- 内异症对IVF/ICSI结局是否有的影响
- 内异症手术治疗对IVF/ICSI结局的影响
- 内异症不同手术方法对IVF/ICSI结局的影响

内异症对IVF/ICSI的影响

通过对33个研究进行Meta分析（其中30例是回顾性研究，3例是随机对照实验（RCT））

- LBR（活产率）
- CPR（临床妊娠率）
- MNOR（平均取卵数）
- MR（流产率）
- Fertilization rate（受精率）
- Implantation rate（胚胎种植率）
- AFC（窦卵泡个数）
- Total stimulating hormone dose（促激素使用总量）
- Cycle cancellation rate（周期取消率）
- Associate complications（相关并发症）

Human Reproduction Update, Vol.21, No.6 pp. 809–825, 2015
Advanced Access publication on July 12, 2015 doi:10.1093/humupd/dmv035

human
reproduction
update

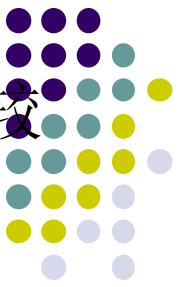
**The impact of endometrioma on
IVF/ICSI outcomes: a systematic
review and meta-analysis**

未经手术干预的内异症于没有内异症的IVF/ICSI结局比较

与无内异症的患者相比

- **LBR**相似OR 0.98; 95% CI [0.71, 1.36] 5 studies, 928 women, I2 ¼ 0%
- **CPR**相似OR 1.17; 95% CI [0.87, 1.58], 5 studies, 928 women, I2 ¼ 0%)
- **MR**相似OR 1.70; 95% CI [0.86, 3.35], 3 studies, 171 pregnancies, I2 ¼ 37%)
- **MNOR**偏低SMD 20.23; 95% CI [20.37, 20.10], 5 studies, 941 cycles, I2 ¼ 37%)
- 周期取消率偏高OR 2.83; 95% CI [1.32, 6.06], 3 studies, 491 women, I2 ¼ 0%
- **FSH**基线较高SMD 0.20; 95% CI [0.02, 0.38], 3 studies, 491 cycles, I2 ¼ 57%
- **AFC**和促激素使用计量均相似, 未有不良事件如流血, 疼痛, 感染的报道

卵巢储备功能相对偏低



未经手术干预的内异症于没有内异症的IVF/ICSI结局比较

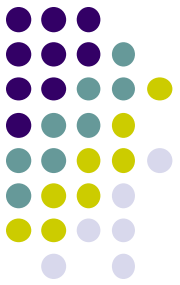
局灶与腹膜扩散相比（未处理）

- **LBR** 相似OR 0.92; 95% CI [0.92,1.79], 2 studies, 353 women, I2 ¼ 0%
- **CPR**相似OR 0.87; 95%CI [0.56, 1.35], 3 studies, 518 women, I2 ¼ 18%)
- **MR** 相似OR0.86; 95% CI [0.18, 4.17], 2 studies, 175 pregnancies, I2 ¼ 0%
- **MNOR**相似SMD 20.31; 95% CI[21.03, 0.42], 3 studies, 539cycles, I2 ¼ 91%
- 周期放弃率相似OR0.82; 95% CI [0.23, 2.93], 1 study, 46 cycles
- **FSH**基线和 **AFC**均相似，未有促激素使用计量和不良事件如流血，感染的报道

局灶内异症手术处理与未经手术IVF/ICSI的比较

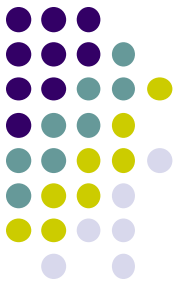
- **LBR**相似OR 0.90; 95% CI [0.63, 1.28], 5 studies, 655women, I2 ¼ 32%
- **CPR**相似OR 0.97; 95% CI [0.78, 1.20], 11studies, 1512 women, I2 ¼ 0%
- **MR**相似OR 1.32; 95% CI[0.66,2.65], 4 studies, 195 pregnancies, I2 ¼ 0%
- **MNOR**相似SMD20.17; 95% CI [20.38, 0.05], 9 studies, 810 cycles, I2 ¼ 63%
- 周期放弃率相似OR 1.17; 95% CI [0.69, 2.00], 4studies, 647 cycles, I2 ¼ 0%
- **AFC**较低, **FSH**需要计量较高: 卵巢功能偏差

局灶内异症与腹膜转移的手术处理过内异症相比



- **LBR**相似OR 0.72; 95% CI[0.37, 1.37], 2 studies, 371 women, I2 28%)
- **CPR**相似 OR 0.99; 95% CI[0.71, 1.38], 6 studies, 893 women, I2 74%
- **MR**相似 OR0.80; 95% CI [0.17, 3.72], 2 studies, 69 pregnancies, I2 0%
- **MNOR**较低SMD 20.33; 95% CI [20.53, 20.13], 7 studies, 1101cycles, I2 51%
- **FSH**基线与**FSH**需要量相同, **AFC**也相同

不同手术方式的IVF/ICSI结局



开腹手术与经腹腔镜切除IVF结局

CPR相似OR 0.98; 95% CI [0.57, 1.69], 3 studies, 232 women, I2 ¼ 37%)

MR相似OR 1.00; 95% CI [0.19, 5.31], 2 studies, 74 pregnancies, I2 ¼ 0%)

MNOR 相似SMD 20.17 [20.56, 0.22], 4 studies, 289 cycles, I2 ¼ 55%)

LBR与**FSH**基线相似（仅有一例报道）

不同手术方式的IVF/ICSI结局



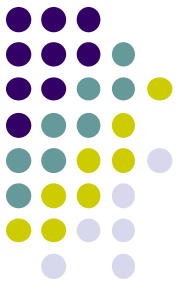
不同腹腔镜手术方式的IVF结局：

- 不同的腹腔镜手术方式的IVF的MNOR基本相同
传统法切除VS激光消融
凝血方式：电凝VS缝合
囊肿抽吸后凝固剂的使用
- 但经囊液吸出后并灼烧卵巢壁的妊娠率较高

总结：



- 内异症患者与无内异症相比，如果有优质的胚胎移植，生育结局相同
- 内异症患者AFC少、的周期取消率较高，应避免会影响卵巢功能的操作
- 手术治疗并不能改变内异症患者的生殖结局
- 考虑到内异症造成卵巢的储备功能下降，并且手术干预的潜在危害，因此对患者的个性化治疗对优化其IVF/ICSI的结果有一定帮助



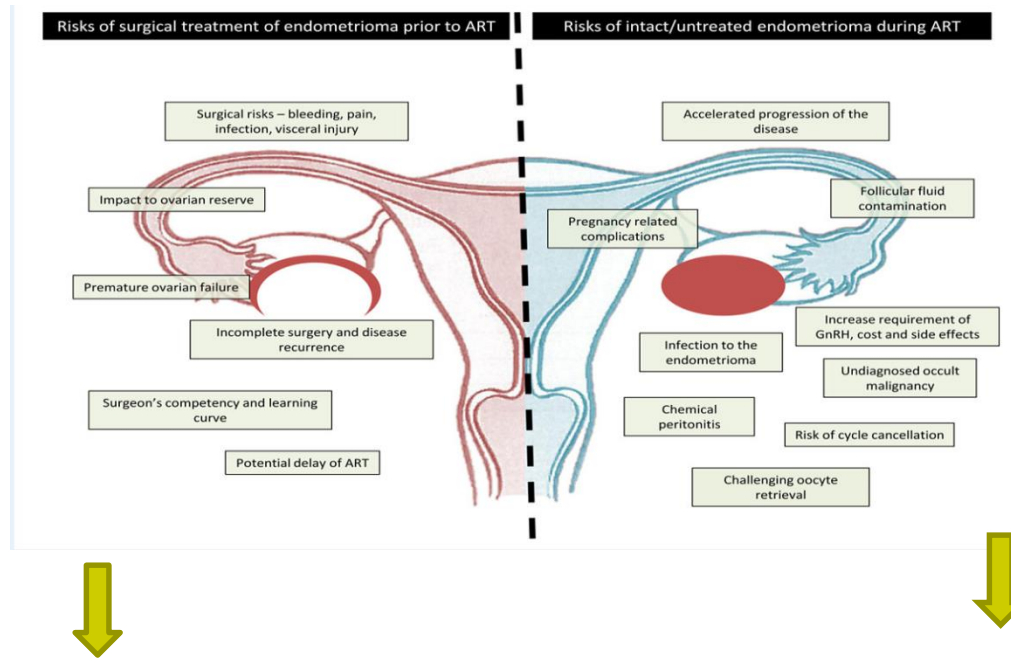
内异症囊肿IVF/ICSI前是否需要处理

异位囊肿在IVF前的处理策略

内异症手术治疗会破坏卵巢的储备功能，越来越多的指南建议在内异症囊肿平均直径在**4cm**以下的进行IVF的患者不应该进行系统的手术治疗。IVF过程中可能存在的问题：

- 囊肿破裂
- 卵泡液的污染
- 妊娠期并发症
- 囊肿癌变

内异症囊肿患者进行ART之前手术与保守治疗的风险



手术风险：

- 1、出血、疼痛、感染、脏器损伤
- 2、卵巢储备功能降低
- 3、卵巢早衰
- 4、手术不彻底造成复发
- 5、延缓ART时间

保守治疗风险：

- 1、加速病情发展
- 2、卵泡液被异位内膜污染
- 3、妊娠相关并发症
- 4、GnRH用量增加，并其造成的花费和副作用增大
- 5、潜在恶变
- 6、周期放弃率高
- 7、取卵困难

IVF过程中内异症囊肿破裂



- 感染通常发生在取卵之后，病灶的破裂

- 破裂的原因：

- 1、取卵针的穿透，但这种破孔的是有自限性的；

- 2、囊肿壁自身存在裂伤，极容易自发破裂。

- 感染的原因：

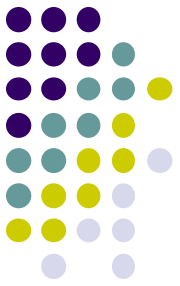
囊肿中的血性内容无成良好的培养基

易化感染的传播

感染很难治疗：缺少血管因而这些部位的抗生素浓度不够

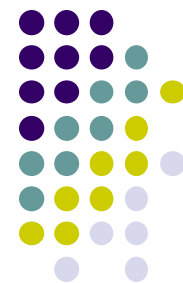
囊壁可以作为隔绝抗生素的屏障

IVF过程中内异症囊肿破裂



- 卵巢内膜异位症的患者中发生感染的概率非常低，
不应该作为判断是否进行预防性手术治疗的指标
- 目前对策：
 - 1、预防性使用抗生素
 - 2、手术治疗
 - 3、经阴道超声引导下卵巢囊肿引流

内异症囊肿破裂合并感染的处理



- 囊肿破裂合并感染：IVF结局不佳

14例囊肿破裂并感染病例研究中可得IVF结局：7例（50%）未妊娠，2例（14%）妊娠并生产，2例（14%）双胎早产，其中三个胎儿生产后死亡，一个胎儿存在多种健康问题。结局不好，建议全胚冷冻。

- 囊肿处理观点：

经阴道超声引导卵巢囊肿引流没有相应的证据

只有在确保取卵需要的情况下才能刺破异位内膜囊肿。

由于抗生素可能无效使得大部分患者最终必须手术
广谱抗生素的预防治疗

巧克力液污染卵泡液

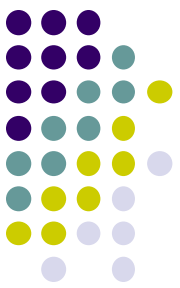


- 原因：内异症囊肿在取卵时破裂
- 机率：在两组独立研究中，IVF期并发卵巢内膜异位中，发生此种并发症的机率分别是2.8%（95%CI:1.1-5.6%）,6.1%(95%CI: 3.8-9.1%)，总体发生率为4.7%（95%CI: 3.1-6.8%）。
- 对策：在患者发生此种并发症时应停止抽吸，针头应用卵泡培养液冲洗或换针头，并且应该立即分离卵泡集聚复合物并反复进行冲洗。不建议手术治疗。

异位内膜物质污染卵泡液



- 对IVF影响：体外实验证明小鼠的被污染的卵泡液可能会影响卵子的发育能力和胚胎的生长，但来自14位女性的研究成果则恰恰相反，通过对照试验观察到体内胚胎发育是被促进的（受精率和优质胚胎率都很高），但妊娠率是下降的。这种对立的结果的原因可能是因为体内存在补偿机制。这种解释是经过观察得出的，由于样本量小也可以认为是偶发事件，因此不能得出确定的结论。
- 目前观点：尽管证据不足并彼此不一致，此种并发症并不常见但也有对妊娠造成危害的可能，因此建议采用临床或生物学方法处理，强调不要进行手术



合并巧囊的妊娠期合并症

- 原因：妊娠期并发症如先兆子痫，妊娠期高血压发生的机率尚无定论，但其中有一罕见却很严重的并发症是妊娠期囊肿破裂，伴或不伴有出血，其发生出血机制为损伤物质的局部浸润和扩散侵袭血管或者因血管发生粘连而造成撕裂
- 机率：前两种并发症是妊娠期常见并发症，IVF对其发生机率的影响目前尚无定论，而发生囊肿破裂或出血是非常罕见的

妊娠期并发症

- 对策：发生妊娠期卵巢囊肿破裂时常发生腹膜炎并需要进行手术，但这不会影响妊娠结局，大部分患者都可治愈。但是如果发生出血要终止妊娠。内异症在妊娠期很少经历蜕膜化，如果出现丰富的血管植入快速生长的囊肿中，这是典型的恶化症状，需要手术排除癌症，因此鉴别诊断非常重要。

Table III Case reports reporting on endometrioma rupture during pregnancy.

Study	Women age (years)	Pregnancy achievement	Singleton-twins	Gestational age	Cyst diameter (mm)	Symptoms	Concomitant bleeding	Procedure	Pregnancy course
Vercellini et al. (1992)	29	Natural	Singleton	35 weeks	80	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Immediate CS (new born fine)
Lohet et al. (1998)	25	Natural	Singleton	6 weeks	40	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Unaffected
Gregora and Higgs (1998)	40	Natural	Singleton	18 weeks	60	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Unaffected
García-Velasco et al. (1998)	25	Natural	Singleton	9 weeks	70	Acute peritonitis	Absent	Adnexectomy	Unaffected
Ueda et al. (2010)	35	ART	n.r.	2nd trimester	61	n.r.	Absent	Drainage	Unaffected
Reifer et al. (2011)	25	IVF	Twins	27 weeks	n.r.	Acute peritonitis	Present	Adnexectomy	Immediate CS (both twins fine)

n.r., not reported; CS, Caesarian section.

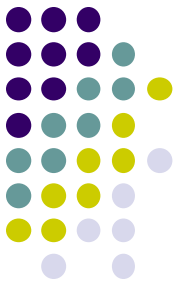


巧囊患者与孕妇的妊娠结局比较

- 活产率 无区别
- SGA 无区别
- 早产率无区别
- 其他产科并发症发生率无区别
- $OR=0.8$ 95%CI:0.4-1.7
- $OR=0.6$ 95%CI:0.1-2.6
- $OR=0.5$ 95%CI:0.1-1.5
- $OR=1.9$ 95%CI:0.6-5.7

巧囊在妊娠期间的转归

对30为女性观察妊娠前后囊肿生长状况发现：16位（40%）的女性囊肿消失，11位（37%）女性受损病灶监测不到；另对24位内异症下进行IVF的女性进行回顾性研究记录其妊娠前后囊肿的大小：4位（17%）增大，6位（25%）无变化，12位（50%）减小，2位（8%）消失。因此内异症病灶在妊娠后可能会缩小或消失。



巧囊的癌变

- 此部分需分为两部分讨论：
 - 1) 在IVF进行时潜在恶变发生隐匿的风险
 - 2) 未经手术的子宫内膜异位囊肿长期发展为癌症的风险

在IVF进行时潜在恶变发生隐匿的风险

检查方法：

- ✖ 组织学检查
- ✖ 腹腔镜检是金标准
- ✖ 经阴道超声（敏感性84-100%；特异性90-100%）
- ✖ CA125不够准确

发生率：

发生此种风险的baseline为0.8-0.9%（Mostoufizadeh and Scully (1980) & Stern et al. (2001)）但有研究表明此发生率估计过高

未经手术的子宫内膜异位囊肿长期发展为癌症的风险

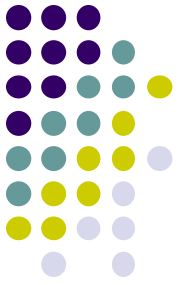
- 目前对进行IVF女性未手术治疗卵巢异位囊肿者的患癌风险尚无队列研究，保守治疗是新的临床治疗方法。
- 癌变是长期发展的结果，因此将手术治疗拖延数月或一年不太可能使患者患癌风险增加。在IVF一旦进行或生产之后应考虑手术治疗。

在中的潜在隐IVF过程匿风险

- 目前认为发生此种风险的可能性极低且临床意义不明。IVF前保守治疗会是一小部分女性在以后患癌风险加大。

未经手术巧囊生育后癌变的风险

- 某些好处，并对IVF失败的女性也适用。并且在妊娠后某些患者的卵巢异位囊肿也会消失。日本学者对卵巢癌未经手术者进行随访计算出标准发病比（SIR）为8.9，提示在IVF终止后进行手术切除。



谢谢！



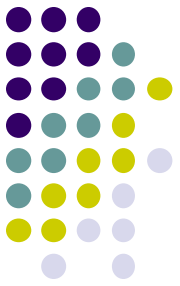
内 异 症 助 孕 实 战

病历二：BIJING，女，31岁，IVF-4405
未避孕未孕5年，于2010年12月19

患者平素月经规律，7天/28天，量多，无痛经，
1992年开腹行阑尾炎手术，1995年行会阴部
血管瘤切除术，1998年肺结核，治愈。2011
年9月行分段诊刮+宫腔镜下子宫病损切除术，
病理回报：增生晚期内膜，部分腺体见分泌现
象，局灶呈息肉样增生。

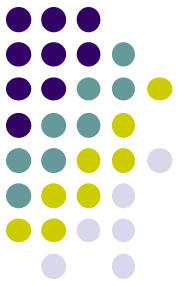
妇检：外阴（-），阴道（-），宫颈光，后穹窿
5点有触痛结节，子宫（-），双附件（-）

内分泌：FSH14.86U/L,LH3.62U/L,E2
0.23nmol/l



诊断

- 1、原发性不孕症
- 2、卵巢储备功能下降
- 3、子宫内膜息肉
- 4、EM?



- 考虑卵巢储备功能低下，内异症，不建议手术
- 长效GnRH-a长方案3个月，期间CA125 14.02u/ml
- 停用GnRH-a2次月经后，CA125 53.92u/ml
短方案启动



给予诺雷德3支，来潮两次后月经第1天来就诊。2012年

日期	1/3	5/3	8/3	9/3
周期	M1			
左侧卵泡大小	1.7x1.3			1.2
右侧卵泡大小	0.7 0.6	0.8 1.0 0.8x1.3	2.0x1.4 1.9x1.4 1.7x1.2 1.4x1.4	2.0x1.5 2.0x2.1 1.6x1.5 1.3x1.3
内膜	0.6A不均	0.5B	1.0A	1.1A
E2	0.272		2.808	
LH	2.12		1.37	
FSH	13.92		17.36	
P	2.67		3.67	
用药	HMG 4支x8天	4支	4支	3支
	阿司匹林 40mgbid			
			果纳芬1支	
			克罗米酚1支	

结果



2012-3-11取卵4个，MII 4个，正常受精3个，

D3 8 0 b

8 15 b

7 20 b

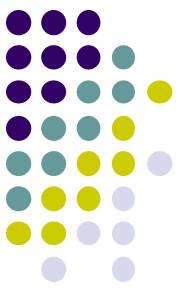
2012-3-27 测血HCG 532.75mIU/ml,

2012-4-10 B超示 宫内胎囊2.1x1.1cm,胎芽0

胎心搏动好;

2012-11-25宫内妊娠38周5天，剖腹产—2920g

男活婴，母婴体健。



病例三：女，34岁

再婚一年，未避孕未孕一年于2009年6月就诊

平素月经尚规律，痛经（++++），于2008-12-18因“继发进行性痛经17年，发现右附件肿物6个月”行宫腔镜纵隔切除术+腹腔镜右卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术+双侧输卵管通液术。腹腔镜术中探查：右侧卵巢增大，表面可见巧克力样液体附着，卵巢下极可见深色囊肿3cm，子宫后穹窿、双侧骶骨韧带表面可见多处陈旧性及新鲜病灶，并有腹膜瘢痕及缺损。术中，将右侧卵巢下方巧克力囊肿剥除，电凝盆腔病灶至肉眼不可见。双侧输卵管通液（通畅）

G0P0,初婚3年一直未避孕未孕。

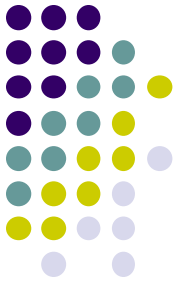
术前基础内分泌：FSH/LH11.22/2.49U/L, E₂ 0.11nmol/l PRL(-) T(-)

术后基础内分泌：FSH/LH 11.62/2.92U/L, E₂ 0.04nmol/l PRL(-) T(-)

术后月经来潮后予GnRHa两疗程+倍美力8片/天反向添加

诊断

- 原发不孕
- 子宫内膜异位症
- 卵巢储备功能低下





2010-2行ICSI助孕： 基础内分泌：

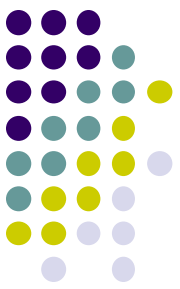
FSH/LH9.92/2.02U/L, E_2 0.128nmol/l, P1.09nmol/l。

思则凯方案， Gn32支， 8天。取卵2个， 受精1个
移植1个。失败

2010-7第2次行ICSI助孕：

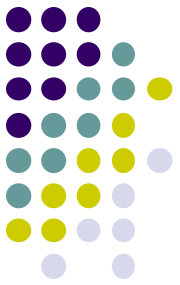
思则凯方案， Gn34 支， 9天。取卵1个， 受精0个， 未
移植， 失败

2次ICSI后， 卵巢表现低反应， 决定捐卵。



总结

- (一) 重视不孕患者的EM的诊断
详细的病史、重视妇科检查
- (二) 术前可疑EM的不孕患者，在决定治疗方式时要考虑到患者的年龄、卵巢的储备功能、配偶生育能力
- (三) 腹腔镜治疗利于EM的诊断、对轻度EM的患者不孕有治疗作用，但要注意保护卵巢生育功能



总结

(四) 中重度EM不孕患者，选择手术或直接助孕时，考虑年龄、卵巢功能、既往手术史，可直接助孕

(五) 术后处理：

年轻, 且为轻至中度病变，术后短期(6-12月)观察, 并给予生育指导, 如仍未妊娠, 则应给予助孕治疗，年龄(≥ 35 岁)或重度病变，术后及时助孕

谢谢！

