子宫腺肌病与不孕

窦天爽[1]　石　冲[2*]

1.华北理工大学；2.华北理工大学附属唐山市妇幼保健院

【摘　要】子宫腺肌病（AM）是一种雌激素依赖的慢性炎症性疾病，其特征是子宫内膜腺体、间质侵入子宫肌层，异位子宫内膜会导致周围平滑肌细胞的增生肥大而造成局限性或弥漫性病变[1]。在分子水平上，异位子宫内膜的存在会扰乱子宫内膜激素、细胞和免疫环境，对胚胎的蜕膜化、胎盘形成和发育过程产生负面影响[2]。临床上，患者常表现为异常子宫出血、痛经及不孕[3]。随着影像学检查技术的成熟，AM 患者逐步趋向年轻化，一篇系统综述表明有相关临床症状的女性 AM 患病率为 20-88.8%，诊断年龄在 32 岁至 38 岁之间[4]。子宫腺肌病是降低着床率和临床妊娠率以及增加早孕流产风险的危险因素[5]，并且由于目前社会的发展，大多数女性选择延迟妊娠，因此以不孕症为主要症状而就诊的 AM 患者比例增加[6]。

【关键词】子宫腺肌；妊娠；治疗；分析

1.子宫腺肌病对妊娠的影响

系统评价发现 AM 自然妊娠率极低，总体临床妊娠率约为 18.2%[7]。有研究分析了 AM 与原发性不孕症之间的关联，发现在不合并子宫内膜异位症的前提下，通过组织病理学确诊为 AM 的狒狒群体与原发性不孕密切相关[8]。随着超声和磁共振成像（MRI）等影像技术的成熟，目前可仅利用影像技术对 AM 进行准确诊断[9]。这使得临床上将 AM 与不孕症联系起来成为可能。关于不孕妇女的前瞻性多中心及横断面研究中，AM 患病率为 19.2%-24.4%，其中 40%患者能自然妊娠，活产率为 78.7%[10]。研究发现 AM 患者的流产率显著高于 AM 合并子宫内膜异位症组和对照组，并且足月妊娠率显著降低[11]。荟萃分析统计出 AM 女性流产率约为 31%[12]。在复发性流产病例中，AM 的患病率增加到了 38.2%[13]。这可能是由于异位子宫内膜内的炎症反应诱导了细胞和生化改变。另外，AM 患者的子宫收缩和子宫内膜蠕动，可能会导致着床障碍和深度胎盘缺陷，进而导致流产和复发性流产[14]。并且研究发现，AM 患者会导致精子蠕动困难，并与自然妊娠率降低显著相关[15]。

2.子宫腺肌病与辅助生殖

前瞻性研究发现，AM 患者接受辅助生殖技术（如体外受精和胚胎移植（IVF-ET）和卵胞浆内单精子注射（ICSI））时，胚胎植入和胚胎数量、临床妊娠率及持续妊娠率显著降低。与对照组相比，AM 女性的孕早期流产率也显著增加[12, 16, 17]。通过 IVF/ICSI 后 AM 女性的临床妊娠率为 40.5%，而无 AM 的女性临床妊娠率为 49.8%。与正常对照组相比，患有 AM 的女性在 IVF/ICSI 时临床妊娠的可能性降低了了 28%[12]。使用微阵列分析接受卵母细胞捐献的 AM 女性的子宫内膜样本，与健康组的女性进行对照分析发现，AM 组和对照组均存在相似的子宫内膜基因表达模式。然而，AM 组的流产率明显高于 AM 合并子宫内膜异位症组和对照组。并且与两组相比，AM 组的足月妊娠率也显着降低[11]。meta 分析也证实了 AM 对 IVF/ICSI 结局产生负面影响，AM 的临床妊娠率显著降低 40%以上，流产率增加 40%以上[12]。AM 的植入率、每个周期的临床妊娠率、每个胚胎移植的临床妊娠率、持续妊娠率和活产率显著低于没有 AM 的女性[18]。因此建议在开始辅助生殖技术干预之前筛查 AM。

3.子宫腺肌病与妊娠结局

AM 被认为是一种生殖障碍型疾病，其不仅妊娠早期流产率增高，并且临床妊娠率和持续妊娠率显著降低[19]。研究发现，AM 患者不仅生育能力降低，而且妊娠结局也会受到影响[20]。荟萃分析表明，AM 对体外受精、怀孕和活产率产生负面影响，并增加流产的风险[17, 18]。与对照组相比，此外，AM 可能会增加产科并发症的风险，例如流产、早产（PTB）、胎膜早破、胎盘位置不良、子痫前期、剖宫产、胎儿畸形、小于胎龄儿和产后出血的风险增加显著相关[17, 21-24]。

通过病例对照研究发现 AM 患者早产风险与对照组相比增加了近两倍，并且它与早产之间的联系可能是蜕膜绒毛膜羊膜炎或全身性炎症[25]。AM 中的高炎症状态会影响妊娠早期的蜕膜-滋养层间的相互作用并且可以在怀孕后期激活 PTB 机制中的绒毛膜-蜕膜之间的相互作用[26]。关于 AM 患者胎盘相关疾病的发生率增加，可能是由于子宫肌层螺旋动脉的缺陷重塑而导致子宫内肌层的改变，并导致血管阻力增加以及深胎盘的风险[27]。在怀孕期间，滋养层细胞侵入子宫内膜和子宫肌层的连接区导致蜕膜化，在蜕膜化的早期阶段，子宫肌层的改变被怀疑会导致螺旋动脉的缺陷重塑，从而导致血管阻力改变和胎盘缺陷[28，29]。这些改变可能在子宫腺肌病与产科并发症之间发挥重要作用。高炎症状态及胎盘异常都与子痫前期的发生发展有关[28，30]。AM 诱导的慢性炎症可能阻碍了深层胎盘形成，有助于子痫前期的发生[24]。胎盘定位异常、新血管生成、凝血系统的局部改变致产后凝血级联激活受损以及正常钙循环紊乱正常子宫收缩力改变是 AM 患者产后出血的病理生理[29]。

4.子宫腺肌病治疗后对妊娠的影响

AM 患者经过积极治疗后妊娠率和活产率均有所改善[20]。备孕时使用促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）可以提高 AM 患者的妊娠率[31]。一项案例研究报告发现，AM 患者使用 GnRH-a 治疗 24 周后继续口服达那唑 12 周，患者成功妊娠并足月生产[32]，研究表明术后使用 GnRH-a 治疗 24 周后的妊娠率约为 40.7%[7]。研究统计了腹腔镜或剖腹手术切除子宫腺肌瘤的患者妊娠率为 60.5%，部分切除后的妊娠率为 46.9%[33]。与弥漫性 AM 相比，局灶性 AM 患者在保守手术后的妊娠率更高，约为 52.7%[34]。

对于 AM 患者不孕症的研究要从不孕的分子机制、孕前随访、建立孕时管理指南、生育结果着手以探索新的研究靶点。未来的研究应建立对于不孕症的长期随访及治疗策略，扩大我们对 AM 及其管理的理解，并建立循证指南以改善患者的生育要求。

参考文献：

[1]Levy G，Dehaene A，Laurent N，et al. An update on adenomyosis[J]. Diagn Interv Imaging，2013，94（1）：3-25.

[2]Horton J，Sterrenburg M，Lane S，et al. Reproductive，obstetric，and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis：a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update，2019，25（5）：592-632.

[3]Lacheta J. Uterine adenomyosis：pathogenesis，diagnostics，symptomatology and treatment[J]. Ceska Gynekol，2019，84（3）：240-246.

[4]Loring M，Chen T Y，Isaacson K B. A Systematic Review of Adenomyosis：It Is Time to Reassess What We Thought We Knew about the Disease[J]. J Minim Invasive Gynecol，2021，28（3）：644-655.

[5]Szubert M，Kozirog E，Olszak O，et al. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches[J]. Int J Environ Res Public Health，2021，18（3）：

[6]Schrager S，Yogendran L，Marquez C M，et al. Adenomyosis：Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician，2022，105（1）：33-38.

[7]Rocha T P，Andres M P，Borrelli G M，et al. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility：A Systematic Review of Current Options[J]. Reprod Sci，2018，25（4）：480-486.

[8]Barrier B F，Malinowski M J，Dick E J，Jr.，et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility[J]. Fertil Steril，2004，82 Suppl 3：1091-1094.

[9]Van den Bosch T，Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis：State of the art[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol，2018，51：16-24.

[10]Mavrelos D，Holland T K，O'Donovan O，et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer[J]. Reprod Biomed Online，2017，35（5）：549-554.

[11]Martinez-Conejero J A，Morgan M，Montesinos M，et al. Adenomyosis does not affect implantation，but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation[J]. Fertil Steril，2011，96（4）：943-950.

[12]Vercellini P，Consonni D，Dridi D，et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome：a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod，2014，29（5）：964-977.

[13]Puente J M，Fabris A，Patel J，et al. Adenomyosis in infertile women：

prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease[J]. Reprod Biol Endocrinol，2016，14（1）：60.

[14]Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses：endometriosis，adenomyosis，and chronic endometritis[J]. Fertil Steril，2021，115（3）：546-560.

[15]Kissler S, Zangos S, Wiegratz I, et al. Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis[J]. Ann N Y Acad Sci，2007，1101：38-48.

[16]Cozzolino M，Tartaglia S，Pellegrini L，et al. The Effect of Uterine Adenomyosis on IVF Outcomes：a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Reprod Sci，2022，29（11）：3177-3193.

[17]Nirgianakis K，Kalaitzopoulos D R，Schwartz A S K，et al. Fertility，pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis：a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(1): 185-206.

[18]Younes G，Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2017, 108(3): 483-490 e483.

[19]Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25(3): 273-277.

[20]Moawad G，Kheil M H，Ayoubi J M，et al. Adenomyosis and infertility[J]. J Assist Reprod Genet，2022，39（5）：1027-1031.

[21]Gruber T M，Ortlieb L，Henrich W，et al. Deep Infiltrating Endometriosis and Adenomyosis: Implications on Pregnancy and Outcome[J]. J Clin Med，2021，11（1）：

[22]Wendel M P, Magann E F. The Impact of Adenomyosis on Pregnancy and Pregnancy Outcomes: A Review[J]. Obstet Gynecol Surv, 2022, 77(8): 495-500.

[23]Jensen K K，Pyle C，Foster B R，et al. Adenomyosis in Pregnancy：Diagnostic Pearls and Pitfalls[J]. Radiographics，2021，41（3）：929-944.

[24]Hashimoto A，Iriyama T，Sayama S，et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2018，31（3）：364-369.

[25]Juang C M, Chou P, Yen M S, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery[J]. BJOG，2007，114（2）：165-169.

[26]Vannuccini S, Clifton V L, Fraser I S, et al. Infertility and reproductive disorders：impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome[J]. Hum Reprod Update，2016，22（1）：104-115.

[27]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.

[28]Hasdemir P S，Farasat M，Aydin C，et al. The Role of Adenomyosis in the Pathogenesis of Preeclampsia[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(8): 882-887.

[29]Martone S，Centini G，Exacoustos C，et al. Pathophysiologic mechanisms by which adenomyosis predisposes to postpartum haemorrhage and other obstetric complications[J]. Med Hypotheses，2020，143：109833.

[30]Iriyama T，Wang W，Parchim N F，et al. Hypoxia-independent upregulation of placental hypoxia inducible factor-1alpha gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia[J]. Hypertension, 2015, 65(6): 1307-1315.

[31]Vannuccini S，Luisi S，Tosti C，et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 398-405.

[32]Ozaki T，Takahashi K，Okada M，et al. Live birth after conservative surgery for severe adenomyosis following magnetic resonance imaging and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy[J]. Int J Fertil Womens Med，1999，44（5）：260-264.

[33]Grimbizis G F，Mikos T，Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis[J]. Fertil Steril，2014，101（2）：472-487.

[34]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.