

·临床研究 Clinical research·

输卵管再通术联合碘油灌注的随机对照研究

鲁景元, 徐文健, 薛松, 顾建平

【摘要】目的 对比输卵管再通术(FTR)联合碘油灌注与常规 FTR 的疗效差异。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2019 年 3 月因输卵管不孕在南京医科大学附属妇产医院行 FTR 治疗的 60 例育龄患者, 将其随机分为碘油灌注组(30 例)和常规再通组(30 例)。常规再通组在输卵管疏通完成后向输卵管腔内注入地塞米松、糜蛋白酶和胎盘组织液防止粘连, 并于次月行输卵管通液 1 次, 通液 1 个月后备孕; 碘油灌注组将防粘连药物加入碘油制成乳剂后注入输卵管, 次月不通液直接备孕, 其余操作同常规再通组。随访期为 12 个月, 比较两组患者妊娠率、治疗后妊娠所需时间、输卵管妊娠率、自然流产率以及输卵管通畅度维持情况(未妊娠者)。**结果** 两组患者基线指标及术前输卵管通畅程度差异无统计学意义($P>0.05$)。碘油灌注组患者妊娠率高于常规再通组、输卵管妊娠率低于常规再通组, 在未能妊娠的患者中维持输卵管通畅的比例高于常规再通组, 妊娠所需时间短于常规再通组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两组患者自然流产率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** FTR 联合碘油灌注可提高妊娠率, 缩短术后妊娠所需时间, 降低输卵管妊娠发生率, 并延长输卵管维持通畅时间。该方案操作简便, 不良反应发生率低, 且不增加技术难度和硬件要求, 在具备 FTR 开展条件的各级医疗机构中均可推广。

【关键词】 输卵管再通; 碘油; 随机对照研究

中图分类号: R711.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2021)-07-0719-05

Fallopian tube recanalization plus lipiodol perfusion versus simple fallopian tube recanalization for tubal infertility: a randomized controlled study LU Jingyuan, XU Wenjian, XUE Song, GU Jianping. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Gynecology and Obstetrics of Nanjing Medical University, Nanjing Municipal Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing, Jiangsu Province 210004, China

Corresponding author: XUE Song, E-mail: 652536265@qq.com

【Abstract】Objective To compare the therapeutic effect of fallopian tube recanalization(FTR) plus lipiodol perfusion with that of simple FTR in treating tubal infertility. **Methods** A total of 60 childbearing-aged women with tubal infertility, who were admitted to the Affiliated Hospital of Gynecology and Obstetrics of Nanjing Medical University of China to receive FTR during the period from January 2019 to March 2019, were enrolled in this study. The patients were randomly divided into lipiodol perfusion group($n=30$) and routine FTR group($n=30$). For the patients of routine FTR group, FTR was carried out first, which was followed by injection of dexamethasone, chymotrypsin and placental tissue fluid in tubal lumen to prevent adhesion and in the next month tubal patent test by liquid instillation was performed once, and after one month the patient became ready for pregnancy. For the patients of lipiodol perfusion group, FTR was performed first, which was followed by injection of lipiodol mixed with anti-adhesion drugs(i.e. dexamethasone, chymotrypsin and placental tissue fluid), in the next month the patient didn't receive tubal patent test by liquid instillation and was directly ready for pregnancy. All patients were followed up for 12 months. The pregnancy rate, the time interval between treatment and obtaining a successful pregnancy, tubal pregnancy rate, spontaneous abortion rate and the maintenance of tubal patency(in patients having no pregnancy) were compared between the two groups.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.07.017

基金项目: 南京市卫生科技发展专项项目(YKK18157)、江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202010)

作者单位: 210004 南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)介入科(鲁景元、徐文健、薛松); 南京医科大学附属南京医院(顾建平)

通信作者: 薛松 E-mail: 652536265@qq.com

Results There were no statistically significant differences in the values of preoperative baseline indexes and the degree of tubal patency between the two groups ($P>0.05$). The pregnancy rate in lipiodol perfusion group was higher than that in routine FTR group, and the incidence of tubal pregnancy in lipiodol perfusion group was lower than that in routine FTR group. In the patients who were unable to get pregnancy, the proportion of unobstructed fallopian tube in lipiodol perfusion group was higher than that in routine FTR group, and the time interval between treatment and obtaining a successful pregnancy in lipiodol perfusion group was shorter than that in routine FTR group, these differences were statistically significant ($P<0.05$). No statistically significant difference in spontaneous abortion rate existed between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** FTR combined with lipiodol perfusion can improve the pregnancy rate, shorten the time interval between treatment and obtaining a successful pregnancy, reduce the incidence of tubal pregnancy, and prolong the time of tubal patency. This method is easy to operate with low incidence of adverse reactions, in addition, it doesn't increase the technical difficulties and hardware requirements. Therefore, this technique can be popularized in all levels of medical institutions where FTR procedure is able to be conducted. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 719-723)

【Key words】 fallopian tube recanalization; lipiodol; randomized controlled study

输卵管因素不孕仍是当今女性不孕的最常见原因之一^[1]。炎症刺激可造成输卵管壁僵硬、周围组织粘连和管腔阻塞,引发拾卵困难及受精卵转运障碍,从而导致不孕^[2]。输卵管再通术(fallopian tube recanalization, FTR)是目前输卵管性不孕的常规治疗手段之一^[3-4]。近年来研究表明,由于免疫调节作用^[5],碘油对提高输卵管性不孕患者妊娠率有积极作用^[6-7]。且有共识性文件建议,FTR手术过程中,在完成导丝疏通操作后可将少量碘油注入输卵管腔以提高手术疗效^[8]。本研究旨在通过前瞻性的临床研究设计,对比FTR联合碘油灌注与常规FTR的疗效,为改进现有的FTR技术方案提供循证医学支撑。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1至3月在南京医科大学附属妇产医院行FTR治疗的60例输卵管性不孕患者,由计算机随机分为碘油灌注组(FTR联合碘油灌注)和常规再通组各30例。纳入标准:①夫妻同居,月经规律且未避孕未孕满1年及以上生育期女性患者;②子宫输卵管造影(HSG)提示通而不畅、通而极不畅、梗阻或远端轻度粘连者;③配偶精液指标无明显异常;④自愿接受FTR治疗者。排除标准:①有一侧输卵管形态正常者,HSG提示输卵管通畅且走行未见明显异常;②合并其他因素不孕者;③有输卵管妊娠病史者;④输卵管管腔明显扩张、增粗以及伞端重度粘连、闭锁者;⑤有附件手术史;⑥FTR手术禁忌者;⑦随访期内接受促排卵及人工授精等治疗

者;⑧FTR技术失败;⑨无法配合完成随访者。本研究已通过南京市妇幼保健院医学伦理委员会批准(宁妇伦字[2018]083号)。

1.2 研究方法

两组患者均实施FTR治疗。完善各项术前检查,排除FTR手术禁忌后,于月经干净3~7d实施手术。患者取仰卧截石体位,常规消毒外阴及阴道后铺洞巾,阴道窥器暴露宫颈,经宫颈外口插入5.5F输卵管导管。在X线透视引导下,将输卵管导管头端插入输卵管间质部,经导管向输卵管腔内轻柔送入0.035英寸超滑导丝至壶腹部进行疏通,必要时可经0.018英寸导丝引导置入3F微导管进行灌注。疏通完成后,撤出导丝,经导管注入对比剂评估输卵管通畅情况。之后,常规再通组向输卵管腔内注入地塞米松+糜蛋白酶+胎盘组织液防止输卵管粘连,而碘油灌注组将上述药液加入油性对比剂(罂粟乙碘油注射液,江苏恒瑞)制成乳剂后缓慢注入输卵管腔使油剂浸没伞端,并经伞端流入盆腔。同法处理对侧输卵管。见图1。



①经5.5F导管向输卵管腔内灌注药物混合碘化油乳剂,使其浸没伞端;②经5.5F导管灌注药物混合碘化油乳剂向宫腔内反流时,为避免静脉/淋巴反流,3F微导管头端置入输卵管峡部后再进行灌注

图1 药物混合碘化油乳剂灌注

常规再通组患者于 FTR 术后次月, 月经干净 3~7 d 来院行输卵管通液治疗 1 次, 并嘱通液 1 个月开始备孕; 为了延长油剂在输卵管腔内及伞端周围驻留时间, 避免被药液冲刷, 碘油灌注组患者次月不行通液治疗, FTR 术后 1 个月即进入备孕过程。两组患者治疗完成后, 均随访满 12 个月。采用电话问卷方式, 随访内容主要有: 随访期内是否妊娠、是否输卵管妊娠、是否自然流产、治疗后妊娠所需时间等。未妊娠者于随访期满, 即治疗后第 13 月行 HSG, 必要时行选择性输卵管造影 (selective salpingography, SSG), 与疏通后输卵管显影图像对比, 评估输卵管通畅度维持情况。

1.3 统计学方法

本研究所采集数据使用 IBM SPSS Statistics 20 软件进行统计分析。计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 计数资料采用百分率 (%) 形式表示。采用单因素方差分析比较正态分布且通过方差齐性检验的计量数据, 采用秩和检验比较非正态分布或方差不齐的计量数据以及等级计数资料, 采用皮尔逊卡方或费希尔精确检验比较非等级计数资料。P 值 < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线指标比较

碘油灌注组与常规再通组患者计量指标: 年龄 (31.2±5.1) 岁比 (31.7±5.3) 岁, $P=0.710$ 、不孕年限 (2.9±1.3) 年比 (3.0±1.7) 年, $P=0.673$ 差异, 均无统计学意义 ($P>0.05$)。计数指标: 原发/继发不孕、盆腔炎病史、阑尾术史、剖宫产史以及是否有明显痛经, 差异亦无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者计数指标比较 $n(\%)$

指标	碘油灌注组 (n=30)	常规再通组 (n=30)	χ^2 值	P 值
原发/继发不孕			0.069	0.793
原发	12(40.0)	13(43.3)		
继发	18(60.0)	17(56.7)		
盆腔炎病史			0.111	0.739
有	6(20.0)	5(16.7)		
无	24(80.0)	25(83.3)		
阑尾术史*			—	1.000
有	1(3.3)	2(6.7)		
无	29(96.7)	28(93.3)		
剖宫产史			0.373	0.542
有	8(26.7)	6(20.0)		
无	22(73.3)	24(80.0)		
是否有明显痛经			0.480	0.488
有	4(13.3)	6(20.0)		
无	26(86.7)	24(80.0)		

* 采用费希尔精确检验

2.2 两组患者术前输卵管通畅程度比较

本研究入组患者均已排除输卵管妊娠及输卵管手术史, 每例患者均有 2 条完整的输卵管 ($n=60$)。本研究同时也排除了有 1 侧输卵管影像学评估正常, 预期有较大自然受孕机会而非必需行 FTR 治疗者, 以及输卵管存在明显扩张、增粗以及伞端重度粘连、闭锁而不适合行 FTR 治疗者。术前对碘油灌注组与常规再通组输卵管的通畅程度进行比较, 评估标准参照子宫输卵管造影中国专家共识^[9], 两组输卵管的通畅程度无明显统计学差异 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者术前输卵管通畅程度比较 $n(\%)$

指标	碘油灌注组 (n=60)	常规再通组 (n=60)	χ^2 值	P 值
术前输卵管通畅程度			0.590	0.899
通而不畅	29(48.3)	32(53.3)		
通而极不畅	15(25.0)	13(21.7)		
梗阻	10(16.7)	8(13.3)		
远端轻度粘连*	6(10.0)	7(11.7)		

*24 h 延迟片见输卵管远端管腔内少量对比剂残留, 而伞端无明显扩张、积液

2.3 两组患者术后随访指标比较

全部 60 例入组患者 FTR 操作均获得技术成功, 两组手术相关不良事件发生率均低且相似。在随访期内, 碘油灌注组 18 例成功妊娠, 常规再通组 10 例成功妊娠, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。碘油灌注组妊娠患者 ($n=18$) 中, 无输卵管妊娠事件, 有 1 例自然流产, 常规再通组妊娠患者 ($n=10$) 中, 有 3 例为输卵管妊娠, 无自然流产, 两组输卵管妊娠率有统计学差异 ($P<0.05$), 而自然流产率无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 4。随访期满未获妊娠者, 经 HSG 或选择性输卵管造影 (SSG) 评估, 碘油灌注组仍然保持通畅的输卵管数多于常规再通组 ($P<0.05$), 见表 5。在随访期内, 碘油灌注组 FTR 术后至获得妊娠所需时间平均为 (181.6±87.5) d, 短于常规再通组的 (206.6±81.2) d, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 碘油灌注组获得妊娠中位时间 (113.5 d) 较常规再通组 (145.0 d) 缩短 31.5 d。见图 2。

表 3 两组患者术后妊娠率比较 $n(\%)$

指标	碘油灌注组 (n=30)	常规再通组 (n=30)	χ^2 值	P 值
是否妊娠			4.286	0.038
是	18(60.0)	10(33.3)		
否	12(40.0)	20(66.7)		

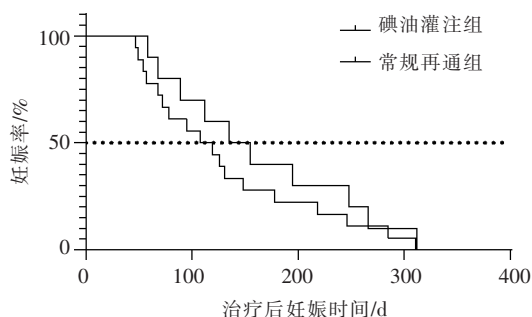
表 4 两组患者术后输卵管妊娠率和自然流产率比较 $n(\%)$

指标	碘油灌注组 ($n=18$)	常规再通组 ($n=10$)	P 值
	$n(\%)$	$n(\%)$	
是否为输卵管妊娠			0.037
是	0	3(30.0)	
否	18(100.0)	7(70.0)	
是否自然流产			0.524
是	2(11.1)	0	
否	16(88.9)	10(100)	

表 5 两组患者术后输卵管通畅维持情况比较 $n(\%)$

指标	碘油灌注组 ($n=24$)	常规再通组 ($n=40$)	χ^2 值	P 值
是否仍保持通畅(未孕者*)			4.040	0.044
是	17(70.8)	18(45.0)		
否	7(29.2)	22(55.0)		

* 碘油灌注组在随访期满后未孕者 12 例, 共计 24 条输卵管; 常规再通组未孕者为 20 例, 共计 40 条输卵管

**图 2** 两组中成功妊娠患者的妊娠所需时间对比(12 个月随访)

3 讨论

FTR 是目前治疗输卵管梗阻性不孕的一种低侵入性、低成本解决方案。文献报道, FTR 治疗后 1 年内妊娠率可达 41%^[10]。通常认为, 输卵管远端病变不适用于 FTR 治疗, 即便其他手术治疗也较难取得满意效果^[11]。随着 FTR 操作技术和器械工艺的不断改良, 以及臭氧等技术的引入, 临床已开始尝试将 FTR 用于输卵管远端轻度粘连的治疗, 并取得了一定成效^[12-13]。本研究仅排除了输卵管远端严重病变, 如伞端中-重度粘连、闭锁或积液的病例, 而将输卵管远端轻度粘连的病例纳入研究。

常规输卵管通液术, 由于治疗过程非可视, 管腔压力大小及单侧或双侧通畅与否无客观量化标准, 较少被独立用于诊断及治疗, 仅适合基层医疗机构作为初步评估所用^[14]。目前更多的是作为输卵管再通术后次月的巩固治疗手段^[15], 经宫腔加压注入特定药液, 冲刷再通后的输卵管腔, 防止再次粘连闭塞, 延长输卵管维持通畅的时间。但宫腔加压通液可引起疼痛、内膜损伤、出血等不良反应, 水性

药液在输卵管腔内停留时间较短, 进入腹腔后很快被吸收, 无法长时间发挥防粘连作用, 而且术后的通液治疗也推迟了患者开始备孕的时间。鉴于以上缺点和不足, 有必要寻找一种代替 FTR 术后通液的方法。

Dreyer 等^[16]明确指出采用油性对比剂的 HSG 患者术后持续妊娠率明显高于采用水性对比剂患者(39.7%比 29.1%)。碘油提高 HSG 患者妊娠率的潜在作用机制目前尚不完全清楚。有研究支持碘油起到润滑输卵管腔, 清除其内的上皮碎屑及粘液栓的作用, 从而改善了输卵管机能^[17]。此外, 碘油还可能对腹腔巨噬细胞活性和子宫内膜容受性产生积极影响^[18], 有利于受精卵的转运及着床, 从而提高患者妊娠率。碘油作为一种良好的基质, 可与多种药物混合制备成乳剂, 延长药物在组织内滞留时间, 使药物活性成分与病变组织充分作用, 从而提升治疗效果。目前, 药物-碘油乳剂已广泛应用于各种良、恶性病变的介入治疗中^[19-20]。因此, 本研究创新性地把 FTR 与碘油灌注相结合, 替代 FTR 术后的通液治疗, 将术后妊娠率作为主要指标, 对比其与常规 FTR 的疗效差异。

本研究设计为随机对照试验, 两组受试者一般情况以及术前输卵管通畅程度对比无明显差异($P>0.05$)。碘油灌注组 12 个月随访期内妊娠率为 60.0%, 高于常规再通组的 33.3%($P<0.05$)。在次要指标的对比中, 碘油灌注组输卵管妊娠率低于常规再通组($P<0.05$), 而两组自然流产率无显著差异($P>0.05$)。随访期满后, 我们对未能成功妊娠的患者再次进行了输卵管通畅度的复查评估, 结果显示碘油灌注组维持通畅的输卵管数目多于常规再通组($P<0.05$)。由于碘油乳剂具有缓释作用, 碘油灌注组取消了 FTR 术后的通液治疗, 使得备孕时间(181.6 ± 87.5 d 比(206.2 ± 81.2) d 较常规再通组明显提前($P<0.05$)。碘油灌注组中位妊娠时间较常规再通组缩短了 31.5 d。

综上所述, FTR 联合碘油灌注的新方案与常规再通方案相比, 各主要、次要指标均获得改善。由术中碘油灌注替代术后的输卵管通液, 因此在妊娠率提高的同时还大幅缩短了 FTR 术后妊娠所需时间, 提高了治疗效率。同时, 还观察到在随访期内未能获得妊娠的患者中, 碘油灌注方案能使更多的输卵管维持形态学畅通。不足之处是该研究纳入病例的样本数较少, 没有对不同输卵管通畅程度、以及有无远端轻度粘连患者的疗效进行分层统计分析, 从

而为临床提供更有针对性的指导意见。此外,新方案缩短了 FTR 术后至获得妊娠所需时间,这一结果除了与取消术后通液有关,可能还存在碘油灌注的叠加效应。在后续的研究中,我们将增加样本数量,进一步明确 FTR 联合碘油灌注对具体提升哪一类患者妊娠率的作用更为显著,并尝试对碘油灌注治疗机制进行初步探索。因此,FTR 联合碘油灌注的新方案与常规 FTR 技术相比有更好的疗效,且不良反应发生率较低,不增加技术操作难度、无需额外设备和器械的投入,在具备 FTR 开展条件的各级医疗机构中均可推广。

参考文献

- [1] Nsonwu -Anyanwu AC, Charles -Davies MA, Bello FA, et al. Cytokine profile in Nigerians with tubal infertility[J]. Cent Eur J Immunol, 2016, 41: 101-106.
- [2] Shiadeh MN, Niyati M, Fallahi S, et al. Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review[J]. Parasitol Res, 2016, 115:469-477.
- [3] Hou HY, Chen YQ, Li TC, et al. Outcome of laparoscopy - guided hysteroscopic tubal catheterization for infertility due to proximal tubal obstruction[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21:272-278.
- [4] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline[J]. Br J Gen Pract, 2014, 64:50-51.
- [5] Yun AJ, Lee PY. Enhanced fertility after diagnostic hysterosalpingography using oil -based contrast agents may be attributable to immunomodulation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183: 1725-1727.
- [6] van Rijswijk J, Pham CT, Dreyer K, et al. Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a cost-effective analysis of a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2018, 110: 754-760.
- [7] Fang F, Bai Y, Zhang Y, et al. Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Fertil Steril, 2018, 110: 153.e3-160.e3.
- [8] 中国医师协会介入医师分会妇儿介入专委会, 中华医学会放射学分会介入学组泌尿生殖专业委员会. 输卵管介入治疗中国专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7:175-177.
- [9] 中华医学会放射学分会介入专委会妇儿介入学组. 子宫输卵管造影中国专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 185-187.
- [10] Al-Omari MH, Obeidat N, Elheis M, et al. Factors affecting pregnancy rate following fallopian tube recanalization in women with proximal fallopian tube obstruction[J]. J Clin Med, 2018, 7: 110.
- [11] Szomstein S, Menzo EL, Simpfendorfer C, et al. Laparoscopic lysis of adhesions[J]. World J Surg, 2006, 30: 535-540.
- [12] Sun N, Wei L, Chen D, et al. Clinical observation of fallopian tube obstruction recanalization by ozone[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33: 290-294.
- [13] He C, Ma X. Distal fallopian tube recanalization using ozone treatment: a clinical study in two hundred tubal obstruction Chinese patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8: 2958-2961.
- [14] 陈东红, 全松. 输卵管通畅度检查方法评价[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31: 5-7.
- [15] 赵蓉, 哈春芳. 探讨不孕症患者盆腔粘连的影响因素及其对输卵管再通的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31: 338-341.
- [16] Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, et al. Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 2043-2052.
- [17] Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, et al. The FLUSH trial—flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial[J]. Hum Reprod, 2004, 19: 2043-2051.
- [18] Johnson, NP. Review of lipiodol treatment for infertility: an innovative treatment for endometriosis-related infertility? [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014, 54: 9-12.
- [19] 温建生, 路红娟, 吴智群, 等. Embosphere 微球与平阳霉素碘化油乳剂介入治疗子宫肌瘤的有效性及安全性[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32:1933-1935.
- [20] 艾敏, 王杰, 施海彬, 等. 肝动脉化疗栓塞术中碘油乳剂经微导管推注的优化研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 614-618.

(收稿日期:2020-04-30)

(本文编辑:俞瑞纲)