论著

文章编号:1000-5404(2013)04-0332-03

伴发隐性脊柱裂的女性不孕症发病率及其病因分析

张笑春[1],屈清华[2],季 冰[1],黎海涛[1],陈 伟[1],吴宗乾[1],王 健[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:放射科[1],妇产科,生殖医学中心[2])

[摘要] **目的** 探讨伴发腰骶椎隐性脊柱裂女性不孕症的发病率及其主要病因分布。**方法** 收集本院2011年1月至2012年1月1 172例经临床证实女性不孕症患者(不孕组),依据是否伴发隐性脊柱裂分为隐性脊柱裂不孕(spina bifida occulta,SBO组,621例)组和非隐性脊柱裂不孕(NSBO组,551例)组,对比分析两组原、继发不孕症患者的发病率和病因分布特点。另外选取非女性不孕症患者1 780例作为对照组计算就医女性人群中SBO的发生率。**结果** ①SBO发病率不孕组组为52.99%,对照组为9.44%($P<0.05$)。SBO组原发不孕(339例,28.93%)多于继发不孕(282例,24.06%)($P<0.05$),NSBO组继发不孕(529例,45.14%)明显多于原发不孕(22例,1.88%)($P<0.01$)。②SBO组不孕病因多、复杂且多交叉,原发不孕以卵巢因素、免疫因素和内分泌因素为主,继发不孕以感染、免疫因素和内分泌因素为主;NSBO组不孕病因主要以手术及其并发感染为主($P<0.05$)。**结论** 女性隐性脊柱裂患者不孕症发病率比非隐性脊柱裂女性相对高。

[关键词] 隐性脊柱裂;不孕症;发病率,女性;病因
[中图法分类号] R682.3;R711.6 [文献标志码] A

Prevalence and etiological factors of female infertility with spina bifida occulta

Zhang Xiaochun[1], Qu Qinghua[2], Ji Bin[1], Li Haitao[1], Chen Wei[1], Wu Zongqian[1], Wang Jian[1] ([1]Department of Radiology, [2]Center of Reproductive Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the prevalence and etiological factors of female infertility with spina bifida occulta (SBO). **Methods** A total of 1 172 infertile women (infertility group) in our hospital from January 2011 to January 2012 were enrolled in this study. They were divided into SBO subgroup ($n=621$) and non-SOB subgroup (NSBO, $n=551$) according to with or without SBO confirmed by X-ray film. The characteristics of prevalence and etiological factors between primary and secondary infertile women were evaluated and compared in 2 groups. Another 1 780 female patients without infertility and prevalence of SBO served as control. **Results** Prevalence of SBO was 52.99% in the infertility group, but only 9.44% in the control group. Prevalence of primary infertility (339, 28.93%) was larger than secondary infertility (282, 24.06%) ($P<0.05$) in SBO subgroup. Prevalence of primary infertility (22, 1.88%) was lesser than secondary infertility (529, 45.14%) ($P<0.01$) in NSBO subgroup. There were multiple complicated etiological factors for SBO. Primary infertility was due to disorders of ovulation, immunity factors and endocrine factors. Secondary infertility was due to tubal and uterus infection, immunity factors and endocrine factors. Surgery and infection induced by surgery were major etiological factors for female infertility in NSBO group ($P<0.05$). **Conclusion** Female infertility with SBO has higher prevalence than those without.

[**Key words**] neural tube defects; spina bifida occulta; infertility; prevalence; female; etiological factor

Supported by the Tackling Project of Science and Technology Research of Chongqing (CSTC2011AC5026). Corresponding author: Wang Jian, Tel: 86-23-65401020, E-mail: wjzxcsy@163.com

据不完全统计,我国不孕症中女性因素占60%,10%~15%的育龄期女性患有不孕症,其发病率呈逐年上升趋势。临床发现多种因素(卵巢因素、输卵管因素、子宫因素、免疫因素、内分泌因素和感染等)可导致女性不孕。近年来,关于女性不孕症发病机制研

[基金项目] 重庆市科技攻关项目(CSTC2011AC5026)
[通信作者] 王 健,电话:(023)65401020,E-mail:wjzxcsy@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121219.1741.021.html(2012-12-19)

究多局限于上述因素的分子生物学领域(免疫抗体、抗体复合物和生殖细胞的性激素受体表达异常等),而造成这些机制异常的胚胎发生学基础尚未见报道。因此,明确上述病因存在的胚胎发生学基础已势在必行,这是预防不孕症发生和有效治疗不孕症的关键。有研究显示约有 53.06% 女性不孕症患者伴发腰骶椎隐性脊柱裂(spina bifida occulta,SBO),说明 SBO 与女性不孕症的发病极其相关[1-3]。探讨 SBO 与女性不孕症及其发病因素的关系,可以为有效预防和治疗不孕症提供客观依据。因此,本研究旨在揭示伴发 SBO 女性不孕症的发病率及其病因分布特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2011 年 1 月至 2012 年 1 月我院妇产科生殖医学中心资料齐全的女性不孕症患者 1 172 例,其中子宫输卵管造影显示伴有 SBO 的 621 例[年龄(31 ± 11)岁,不孕年限 2 ~ 14 年]和不伴有 SBO 的 551 例[年龄(33 ± 8)岁,不孕年限 2 ~ 12 年]。SBO 的 X 线诊断标准:一个或多个骶椎正中脊和/或椎弓根的部分或完全缺如,且无脊膜突出于椎管外,伴有或不伴有游离软骨或骨脊。纳入标准:夫妇有正常性生活、未避孕 2 年以上未受孕者,年龄 <42 岁,丈夫精液正常,子宫输卵管碘油造影显示伴有隐性脊柱裂者。排除标准包括丈夫原因不孕者(n = 63),夫妻共同原因不孕者(n = 16),有碘剂或药物过敏史者(n = 21)和资料不全者(n = 101)。另外随机选取 2011 年 3 - 9 月 1 780 例(1 ~ 87 岁)因其他原因(外伤除外)来我院行骶尾椎正侧位、静脉肾盂造影、骨盆平片和腹平片检查的非不孕症女性患者作为对照组,其中患 SBO 者 168 例。

1.2 方法

凡符合纳入标准的研究对象均详细询问手术史及生育史,行子宫输卵管碘油造影、B 超监测排卵(平均 3 周期左右)、激素内分泌测定(月经周期第 2 ~ 3 天抽空腹血测定卵泡刺激素 FSH、黄体生成素 LH、雌二醇 E_2、孕酮 P、催乳素 PRL 和睾酮 T)和生殖免疫抗体检测(抗心磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、抗精子抗体和抗卵巢抗体)。对照组统计其年龄及就诊或检查原因。当上述检查和测定中显示输尿管通畅、盆腔妇科检查正常、排卵障碍(排卵稀发、缺乏优势卵泡、未成熟卵泡排卵或无排卵)定义为卵巢因素性不孕;出现下列任意 1 项:FSH/LH > 2/3、FSH > 10 U/L 或 E_2 > 183.0 ~ 292.8 pmol/L(卵巢储备功能下降)FSH 正常而 E_2 升高(卵巢功能衰竭的早期),E_2 低、FSH > 40 U/L(卵巢功能衰竭),E_2 > 292.8 pmol/L(生育力下降)E_2 ≥ 366 pmol/L(卵巢反应差或妊娠率极低)定义为内分泌性不孕;当下述抗心磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、抗精子抗体和抗卵巢抗体中 1 项或以上表达阳性定义为免疫性不孕。

1.3 统计学分析

不孕组与对照组 SBO 发病率比较、SBO 组和 NSBO 的两种类型不孕的发病率比较、同一类型不孕病因分布组间比较和两种类型不孕的病因分布组内比较均采用 χ^2 检验,所有数据采用 SPSS 15.0 统计软件完成。

2 结果

不孕症组 SBO 发病率是(621/1172,52.99%),对照组 SBO 发病率是(168/1780,9.44%)(P < 0.01)。SBO 组原发不孕(339,28.93%)稍多于继发不孕(282,24.06%)(P < 0.05),NSBO 组继发不孕(529,45.14%)明显多于原发不孕(22,1.88%)(P < 0.01)。SBO 组原发不孕以卵巢因素(253/621,45.1%)、免疫因素(324/621,52.2%)和内分泌因素(289/621,46.54%)为主,继发不孕以感染(242/282,85.82%)、免疫因素(202/282,71.63%)和内分泌因素(172/282,60.99%)为主(P < 0.05);NSBO 组主要以手术(468/551,84.94%)及其诱发感染(468/551,84.94%)为主。与 NSBO 组病因单一比较,SBO 组病因多且复杂交叉(P < 0.01),SBO 组内卵巢因素是原发不孕的主要病因之一、感染是继发不孕的主要病因之一(P < 0.01),且子宫畸形(纵隔子宫、双角子宫、单角子宫等)多见于 SBO 组、原继发不孕之间无统计学差异,原发不孕抗精子抗体(146/621,23.51%)和抗卵巢抗体阳性(159/621,25.60%)、继发不孕抗心磷脂抗体(87/621,14.01%)和抗子宫内膜抗体(67/621,10.79%)、原继发不孕之间抗体表达有统计学意义(P < 0.01);NSBO 组原、继发不孕病因分布无差别(P > 0.05)(表 1)。

3 讨论

腰骶椎 SBO 与很多疾病的发生有关,只是不同年龄和性别表现不同[1-3]。相关报道证实 SBO 可引起括约肌功能障碍、肢体感觉或运动障碍、性功能异常和生殖能力异常等,具体表现为儿童遗尿、神经源性膀胱、肠失禁或便秘、腰骶部疼痛、下肢或族疼痛、无力或

表 1 两组患者两种不孕类型病因分析(例)

组别	n	输卵管因素		子宫因素			卵巢因素	免疫因素				内分泌因素
		感染	手术	感染	手术	畸形		抗心磷脂抗体	抗子宫内膜抗体	抗精子抗体	抗卵巢抗体	
隐性脊柱裂不孕组	621											
原发不孕	339	47	6	28	5	42	253	5	14	146	159	289
继发不孕	282	242[b]	8	142[b]	7	21	7[b]	87[b]	67[b]	11[b]	9[b]	172
非隐性脊柱裂不孕组	551											
原发不孕	22	16	15	3	7	1[a]	0	0	0	0	0	4[a]
继发不孕	529	326	367[a]	142[a]	101[a]	6[a]	7[a]	16[a]	13[a]	6	5	8[a]

a:P < 0.05,与隐性脊柱裂不孕组比较;b:P < 0.05,与原发不孕比较

跛行、性功能异常和不孕、股骨头缺血坏死、骶髂关节炎、腰骶椎退行性改变、退行性髋关节和膝关节炎等[1-7]。SBO可能是导致女性不孕症发生或易感性增高的一个重要原因[1-3],因此明确SBO的发生率对于预防和治疗女性不孕症是非常必要的。每年全世界婴儿SBO的发生率(1~2)/1 000[5,8-9]。但是成人、尤其是女性的发病率尚少报道。本研究显示,不孕女性中SBO发病率52.99%,对照组女性SBO发病率9.44%,二者差异较大。不孕女性高SBO发病率提示SBO可能是导致女性不孕症一个重要原因,这一点已经被文献[1-3]所证实。本研究中9.44%非不孕女性SBO发病率不能代表健康人群中女性SBO的发病率,主要原因是对照组样本选取偏差造成的。具体的讲有以下几点:①对照组样本来源于因其他原因就诊的患者,样本本身代表性稍差,大部分未来医院的女性人群无法统计;②样本年龄构成不匹配,1~15岁儿童尚未性成熟、46岁以上成人育龄期已过,这两类人是否有可能罹患不孕或曾经罹患不孕就不得而知;③就诊原因不匹配,有相应临床表现罹患SBO概率比较高。上述三点都是造成高估非不孕女性SBO发病率的原因。我们研究还揭示了两种不孕类型在SBO和NSBO中所占比例不同,SBO组原发不孕占28.93%、稍多于继发不孕(24.06%),NSBO组继发不孕占45.14%明显多于原发不孕(1.88%)。究其原因可能是腰骶椎SBO对盆腔内脏神经和会阴部神经结构或功能的影响程度不同造成的,神经功能异常多导致原发不孕,神经体液内环境异常就会对多种疾病的易感性增高、受精卵着床困难或胚胎发育不良等引发继发不孕[1-3]。

明确不孕的病因分布、是有效预防、正确治疗不孕症的前提。本研究中NSBO组病因分布单一,主要是盆腹腔手术及其诱发的生殖系统感染导致的不孕症的发生、以继发不孕占多数,且以输卵管因素为主,这一点与文献上报道一致。推测其原因可能是NSBO女性内分泌、免疫系统和卵巢功能正常,在盆腹腔手术前能够正常生育;盆腹腔手术(阑尾手术、人工流产手术、卵巢占位剔除术和子宫肌瘤手术等)不良刺激下引发局部组织器官机械性损伤或生殖器官感染后诱发不孕。对于NSBO组可以采取抗感染与输卵管通液或腹腔镜松解粘连治疗相结合的方法,若输卵管受损严重难以恢复可以采取辅助生殖技术。SBO组不孕病因多、复杂、交叉重叠且各有偏重,表现为原发不孕以卵巢因素、免疫因素和内分泌因素为主、偏重卵巢因素,继发不孕以感染、免疫因素和内分泌因素为主、偏重感染;抗精子抗体和抗卵巢抗体多见于原发不孕,抗心磷脂抗体和抗子宫内膜抗体多见于继发不孕。SBO组不孕的多样性病因的病理基础可推断为SBO影响盆腔内脏神经、导致这些神经的靶器官(子宫、输卵管和卵巢等)的形态、结构或功能异常。卵巢皮质异常表现为原始卵泡不能发育[1-2],髓质异常出现激素分泌紊乱或失反馈、表现为多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、卵巢储备功能降低、黄体功能不足、抗精子抗体和抗卵巢抗体阳性、子宫内膜异位症和子宫畸形的高发生率。输卵管异常表现为输卵管平滑肌功能障碍、肌层由远及近的节律性收缩消失,神经源性卵子失运送[1-3];因神经内分泌免疫内环境的改变、输卵管和子宫对多种疾病的易感性增高、对人工流产等不良刺激耐受性降低、易于感染、出现炎性卵子失运送、受精卵着床困难和胚胎发育基础不良[1-3]。上述几方面病因相互影响既可以单独出现、也可以同时发生于同一患者,这一点我们的研究已经证实。SBO组治疗措施因病因而异:对于单纯排卵障碍者可实施促排卵治疗,对于输卵管及子宫的慢性炎症可行腹腔镜下松解粘连或输卵管通液术、子宫治疗性清刮宫术,对于抗体阳性者可以应用免疫抑制剂治疗,对于内分泌紊乱者可以调节内分泌,对于严重子宫畸形影响生育者应及早手术,若条件许可可采用辅助生殖技术;若多种病因并存可采取综合治疗方案。

总之,伴发SBO女性不孕症的发病率高、危害大,病因多、复杂且多有交叉,治疗难度大,准确全面把握病因、是治疗该类不孕症的前提和保障。

参考文献:

[1] 张笑春, 季彬, 王健, 等. CT-VRT重建技术对腰骶部隐性脊柱裂的诊断价值[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(3): 239-242.
[2] 张笑春, 屈清华, 季冰, 等. 腰骶椎隐性脊柱裂女性不孕症的临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(5): 504-506.
[3] 张笑春, 屈清华, 季冰, 等. 伴发腰骶椎隐性脊柱裂女性不孕症的内分泌研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(8): 678-682.
[4] Peters K M, Girdler B, Turzewski C, *et al*. Outcomes of lumbar to sacral nerve rerouting for spina bifida[J]. J Urol, 2010, 184(2): 702-707.
[5] Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention[J]. Int J Urol, 2009, 16(1): 49-57.
[6] Wide P, Glad-Mattsson G, Mattsson S. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program[J]. J Pediatr Urol, 2012, 8(2): 187-193.
[7] Palmer J S, Kaplan W E, Firlit C F. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition[J]. J Urol, 2000, 164(3 Pt 2): 958-961.
[8] Kamrath K R. Chiropractic management of a 5-year-old boy with urinary and bowel incontinence [J]. J Chiropr Med, 2010, 9(1): 28-31.
[9] Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (I) [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2008, 47(1): 1-9.

(**收稿**:2012-07-04;**修回**:2012-11-04)
(编辑 栾 嘉)