

第一章

输卵管妊娠的文献研究

异位妊娠 (ectopic pregnancy, EP) 指受精卵在子宫腔以外的部位着床发育, 其中超过 95% 患者为输卵管妊娠^[1]。输卵管妊娠是最常见的妇产科急腹症, 占妇科急症的 80% 以上, 首诊延误率可高达 40%, 是孕妇孕早期死亡的主要原因之一。近 30 年来, 随着盆腔炎性疾病、人工流产、辅助生殖技术等高危因素的增加, 输卵管妊娠的发病率呈逐年上升的趋势, 且发病人群呈低龄化趋势, 未婚未育者明显增多, 严重威胁育龄妇女的生命健康和生活质量。随着近年医疗技术的迅速发展, 高敏 β -hCG 检测技术和阴道彩超的普及, 以及临床医生对异位妊娠的高度警惕, 使异位妊娠早期诊断率明显增高, 使药物治疗成为可能, 为更多年轻的患者提供了保全生育功能的机会。

中医认为输卵管妊娠的发病机理是少腹血瘀证^[2], 采用活血化瘀、消癥杀胚方药治疗早期输卵管妊娠疗效确切。早在 1958 年山西医学院第一附属医院首先使用宫外孕 I 号、II 号方保守治疗异位妊娠, 取得突破性进展后, 中药治疗异位妊娠在临床上得到广泛应用。

参考文献

- [1] McQueen A. Ectopic pregnancy: risk factors, diagnostic procedures and treatment [J]. Nursing Standard, 2011, 25 (37): 49-56.
- [2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 七版. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 202.

第一节 输卵管的解剖学与生理功能研究

输卵管是女性生殖系统的主要组成部分之一, 它本身受卵巢激素的调节, 随月经周期而发生周期性变化, 具有输送精子、卵子和受精卵以及提供精子贮存、获能、顶体反应和受精场所等生理功能, 并对早期胚胎的生存和发育有重要作用。

一、输卵管的解剖学结构

输卵管 (tuba uterina, falloppi tuba, ovidict) 为一对细长而弯曲的喇叭管状器官。其全长约为 6~15cm, 平均 9.5cm。输卵管位于骨盆腔, 子宫阔韧带上缘内, 由子宫外侧角水平向外, 先达卵巢子宫端, 再沿卵巢系膜缘上行至卵巢输卵管端, 成弓形盖于其上, 然后转向下内方, 终至卵巢游离缘及其内侧面上部。输卵管完全被腹膜包裹。输卵管与卵巢和卵巢固有韧带之

间的子宫阔韧带部分称为输卵管系膜，其中含有至输卵管的血管、淋巴管和神经等。输卵管为腹膜内位器官，移动性大，其位置常受子宫的大小及位置的影响。当子宫侧倾时，其倾向侧输卵管位置低而迂曲，对侧者则平直紧张。每侧输卵管各部的活动度也有不同：输卵管峡部活动较小，壶腹部因系膜比较松弛，活动度则较大。

（一）输卵管的形态结构

输卵管自内至外由黏膜、平滑肌及浆膜组成。近侧端起自两侧宫角，开口于宫腔，远端游离呈伞状，开口于盆腔。输卵管自内向外依次分为四部：间质部、峡部、壶腹部和伞部。

1. 输卵管间质部（interstitial tuba uterina）

是穿透子宫肌壁的一段输卵管，由子宫外侧角穿子宫内，是输卵管被包埋于子宫壁内的部分，开口于子宫腔。此部长约 1~2.5cm，直径约 0.1~4mm，并随平滑肌舒缩而变化。黏膜的纤毛细胞在靠近子宫侧减少。

2. 输卵管峡部（isthmus tuba uterina）

此部细长而短，在子宫体上端的两侧横行，向外续输卵管壶腹段，向内与子宫底外侧角相接输卵管间质段。峡部肌层较厚，由内纵、中环和外纵三层平滑肌组成。管腔狭窄，呈水平状，直径仅为 0.1~0.5cm，黏膜皱襞减少，纤毛细胞仅占上皮细胞总数的 20%~30%。峡部是精子获能、发生顶体反应和贮存的主要部位。排卵发生时，贮存于峡部的精子便缓慢地释放至壶腹部受精。

3. 输卵管壶腹部（ampulla tuba uterina）

为输卵管盆腔端开口至峡部之间的一段，是由输卵管伞部向内延续管径最宽的部分，也是输卵管最长的部分，长约 5~10cm，在间质部处管腔直径仅 1~2.5mm，而靠近伞部直径可达 1cm。输卵管壶腹管壁薄，是输卵管中管壁最薄的一段，走形弯曲，内腔宽窄不一。管腔充满了复杂的黏膜皱折，黏膜为单层上皮，由纤毛细胞、分泌细胞和钉形细胞组成。其中纤毛细胞占 40%~60%，含有丰富的微纤毛，纤毛的摆动朝向宫腔。黏膜层外有内环和外纵两层平滑肌。壶腹部是精子和卵子受精的场所，然后经输卵管进入子宫而着床。

4. 输卵管伞部（infundibulum tuba uterina）

为输卵管的远端，是输卵管外侧扩大部分，呈漏斗状，临近卵巢。伞部的中央有开口向腹腔，称输卵管腹腔口（ostium abdominale tubae uterina）。伞部的漏斗周缘有许多锯齿状不规则的突起，称为输卵管伞（fimbria tuba），一般长约 1~1.5cm。伞内面盖有黏膜襞，向内移行于输卵管壶腹部的纵襞。输卵管伞中最长的一个突起称为卵巢伞（fimbria ovarica），与卵巢输卵管端相接触，具有拾卵作用。输卵管伞部由浆膜、平滑肌和黏膜组成。黏膜上皮由纤毛细胞和分泌细胞、钉细胞组成。正常情况下，黏膜上皮细胞的纤毛细胞占 60% 以上，纤毛的运动朝向宫腔，有助于卵子的输送。

输卵管的毗邻左右各异，左侧输卵管与小肠和乙状结肠相邻；右侧者与小肠和阑尾和右侧输尿管第二个狭窄位置靠近。因此右侧输卵管炎、阑尾炎和右侧输尿管结石引起疼痛时，因疼痛部位较接近，故鉴别诊断比较困难。

（二）输卵管的血管、淋巴管及神经

1. 动脉

主要有子宫动脉的输卵管支和峡支供应输卵管内侧的 2/3，其余由卵巢动脉的伞支分布。

二者之间互相吻合,并发出 20~30 小支分布于管壁,并彼此吻合成网。

2. 静脉

一部分入子宫阴道静脉丛,另一部分入卵巢静脉丛。

3. 淋巴

输卵管的集合淋巴管主要沿卵巢血管而行,与子宫上部及卵巢的淋巴管共同注入腰淋巴结。少量可经子宫阔韧带向后外注入髂内淋巴结、髂外淋巴结和髂总淋巴结。输卵管的淋巴管与卵巢的淋巴管可在卵巢下丛相汇合。

4. 神经

主要受交感神经支配,来自卵巢丛及子宫阴道丛。

二、输卵管的组织学结构

组织学上,输卵管壁由黏膜、肌层与浆膜组成。

黏膜纵行排列,并有很多细长的分支,又称皱襞。壶腹部皱襞最发达,从壶腹部至子宫部,皱襞逐渐减少。

输卵管黏膜上皮为单层柱状上皮,有 4 型细胞:纤毛细胞、分泌细胞、钉细胞和储备细胞,各型细胞在输卵管的分布有差异。①纤毛细胞:细胞核居中,圆形或卵圆形,有核周晕,细胞腔面排列着数十条纤毛,其摆动对精子游走与受精卵中有重要作用。②分泌细胞:亦称无纤毛细胞,细胞核卵圆形,位置随月经周期而变动,胞质染色较纤毛细胞深,有分泌功能。

③钉细胞:亦称插入细胞,细胞细长楔状,胞质很少,推测是分泌细胞耗竭后的变异形态。

④储备细胞:亦称基底细胞,为未分化细胞或上皮内的淋巴细胞。

肌层主要为外侧的纵行与内侧的环状平滑肌,峡部还另有内纵肌纤维。

浆膜来自腹膜的包绕,披覆间皮细胞。

输卵管上皮组织学的明显变化表现为对激素周期变化的反应。主要表现为上皮细胞的高度变化,而不是像其他灵长类动物那样纤毛数量的增多。在雌激素占优势的增生期,上皮细胞的高度增加;在以孕激素为主的分泌期,上皮细胞的高度则可为月经前半期的一半。同样,在妊娠期上皮细胞的高度也是矮的。口服避孕药的表现与妊娠期相同,上皮细胞较扁,缺乏分泌活动,绝经期上皮细胞变萎缩。

三、输卵管的生理及其功能

输卵管上皮含纤毛细胞、分泌细胞、钉细胞和储备细胞,与子宫内膜同样受卵巢内分泌激素的控制,具有周期性变化,并具有复杂的生殖生理功能。主要包括卵子的摄取、卵子及胚胎的输送、精子的运输及激活。

1. 卵子的拾取和输送

卵子由卵巢排出后,进入输卵管的机制有纤毛摆动、输卵管肌肉及其韧带的收缩、输卵管负压吸引三种不同学说。目前,一般认为是借助输卵管肌肉及其韧带的收缩与纤毛摆动的协同作用而进入输卵管的。有实验及临床观察显示,用药物阻断输卵管肌肉收缩及患不动纤毛综合征患者的卵子仍可进入输卵管,但尚无直接证据证实输卵管负压能将卵子吸入管腔。

输卵管系膜平滑肌的收缩使输卵管伞端向卵巢排卵的部位移动。同时,输卵管伞部的平滑肌收缩,使伞部展开。此时,卵巢固有韧带收缩,卵巢沿其纵轴缓慢来回转动,使张开的伞部贴于卵巢表面。然后,通过输卵管肌层收缩所产生的负压和输卵管伞端纤毛朝着输卵管腹腔口方向有力的同步摆动,促使卵子及其周围的卵丘细胞一起脱离卵泡,随卵泡液一起流向输卵管口。刚从卵巢排出的卵子表面黏性较强,可黏附在伞端的纤毛上,随纤毛的摆动移向输卵管口,进入输卵管,此即所谓的“扫拂效应”。卵子经扫拂进入输卵管,通过伞部和壶腹部,与在此等候的精子相遇、受精。

输卵管壶腹部管壁薄,皱襞高而多,卵子运行较慢。卵子在到达壶腹部-峡部交界处时,要停留一段时间,称为输卵管封闭(tube-locking)。对人类来说,输卵管封闭对控制进入输卵管的精子数量有重要意义:正常情况下,一次排出几亿精子进入女性生殖道,仅有约200个精子能进入输卵管,这种屏障作用可减少输卵管内精子的数量,为正常受精创造条件。若切除动物输卵管的峡部,将子宫部与输卵管壶腹部吻合,输卵管内的精子数即增多,多精受精现象亦增多。

卵子在输卵管中运行的时间是恒定的,并具有种属特异性,速度快的需45~68小时,慢的需68~80小时。如兔卵几分钟内就可到达壶腹部,通过壶腹部-峡部交界处和峡部约需60小时。人的卵子在输卵管内运输的时间较长,人卵到达壶腹部-峡部交界处约需30小时,并在此处停留30小时,此后运行速度加快。

卵子到达输卵管伞端后,在输卵管肌肉收缩和纤毛同向摆动的作用下,迅速被输送至壶腹-峡连接部并暂时停留。如在此处遇到精子,即发生受精。受精卵第二天进入峡部,停留两天发育至桑葚胚,然后通过峡部进入宫腔。卵子与胚胎的输送主要靠输卵管肌肉收缩形成的蠕动。肌肉收缩受雌、孕等多种激素的控制及自主神经的调节。适当剂量的雌激素可加速卵在输卵管中的运行,但大剂量的雌激素则使卵滞留在壶腹部-峡部交界处。纤毛运动在卵泡期最活跃。雌激素使纤毛细胞增多,孕激素使之减少,但孕激素可增强其纤毛运动,有利于前期胚胎向子宫内运送。输卵管平滑肌紧张性随雌激素增加而增加,雌激素增加输卵管内液体,其中含有对前期胚胎具有营养作用的乳酸盐和丙酮酸。

2. 精子的运输与激活

在哺乳动物,进入阴道的精子经过宫颈黏液、宫腔和输卵管间质部,最后到达输卵管峡部。研究显示,进入宫腔内的精子5分钟就可进入输卵管内,15~45分钟后几乎所有的活动精子均进入,后进入的精子贮留在峡部的近端并在此获能,发生顶体反应,等待受精机会。精子停留在输卵管内约2天,精子的获能与输卵管功能有关。

在排卵期输卵管的纤毛运动是从伞端向子宫方向,精子需逆流而上,输卵管峡部的黏液与子宫颈黏液相似,在排卵期可增加,作为精子运送的载体,可为精子和受精卵提供营养,同时输卵管液的主流是从子宫与输卵管的交界处向腹腔方向流动,也是推动帮助精子上游的一种动力。排卵后精子即被缓慢地释放到壶腹部,并提供一定数量的最有活力的精子以供受精。说明女性生殖道有调节精子进入输卵管与激活精子的作用。

输卵管峡部可控制精子的释放,其机制可能与排卵期体内雌、孕激素升高,从而调节峡部平滑肌的收缩有关。排卵期输卵管峡部管腔内儿茶酚胺含量较高,也可调节峡部平滑肌的

张力以控制储存精子的释放。精子在输卵管内可存活 48 小时。

精子获能的部位主要在雌性生殖道，可以是子宫，也可以是输卵管。排卵时，输卵管内的 pH 值由 7.1~7.3 升高到 7.5~7.8，有利于精子的活动。

3. 早期胚胎的发育

受精卵在从输卵管向子宫方向运动的过程中，在输卵管内进行一系列快速的有丝分裂，称为卵裂。卵裂是胚胎发育的开始。输卵管的分泌细胞可分泌多种蛋白质，其中输卵管特殊糖蛋白在早期胚胎的发育中起重要作用；分泌细胞还可分泌多种酶，如淀粉酶和乳酸脱氢酶等，这些酶能使糖原分解为丙酮酸和葡萄糖，为受精卵的分裂提供营养和能源。

4. 输卵管液的组成与功能

输卵管液是一种透明或略带黄色的液体，由黏膜上皮细胞的分泌物和血管的渗出液混合而成，其中含有蛋白质、无机盐、糖、氨基酸和维生素等。输卵管内的蛋白质包括白蛋白、球蛋白和糖蛋白。输卵管液中的钾离子明显高于血清。由于碳酸氢盐含量较高，输卵管液的 pH 值一般为 7.28~7.7。输卵管液分泌量及蛋白质的含量受雌激素的调节，随月经周期而变化，在排卵期达到峰值；排卵后雌激素水平下降，输卵管液分泌量及其蛋白质的含量也随之下降。一般情况下，输卵管液由壶腹部流向腹腔，排卵后则向相反的方向流向子宫。

输卵管液构成受精和早期胚胎发育的微环境，输卵管中的糖蛋白能促进精子的获能和顶体反应，并能促进卵裂和胚泡的发育。输卵管液的高钾状态能防止精子内钾离子的丢失，以维持精子的代谢活动；在峡部，高钾状态能抑制精子的活动，使其暂时停留在临时的精子池内（sperm reservoir）；当卵子进入输卵管时，高钾状态对精子的抑制作用能被丙酮酸盐解除，使精子活力更强，受精得以完成；高钾状态对胚泡的发育亦有促进作用。输卵管中较高含量的碳酸氢盐除了维持输卵管液的 pH 值外，还是分散放射冠细胞的重要因素。输卵管液中的葡萄糖是精子、卵子、受精卵和胚泡生存和发育所需能量的主要来源，并且还能转变为乳酸盐和丙酮酸盐。而且，输卵管液中的葡萄糖、乳酸盐、丙酮酸盐及氧张力对精子的运动和呼吸也具有直接作用。

在受精卵和早期胚胎的运送过程中，输卵管液的流动也起非常重要的推动作用。此外，输卵管液中的免疫球蛋白具有抑制细菌的功能，在腹腔和子宫之间构成一道天然屏障。

第二节 输卵管妊娠的源流研究

在 11 世纪，一位阿拉伯医者从患者脐部化脓性窦道中拉出了胎儿骨骼，继而第一次提出了异位妊娠的概念^[1]。

中医古籍中没有“异位妊娠”“宫外孕”的病名记载，但根据其临床症状体征，与古籍中“妊娠腹痛”“停经腹痛”“经漏”“少腹瘀血”“癥瘕”等病证相似。如汉代张仲景在其《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治第二十》中所提到的“妇人怀妊，腹中休疼痛”，“妇人怀妊六七月，脉弦发热，其胎愈胀，腹痛恶寒者，少腹如扇，所以然者，子藏开故也”及“妇人有漏下者，有半产后因续下血都不绝者，有妊娠下血者，假令妊娠腹中痛，为胞阻”^[2]。高少才^[3]认为这是描述“异位妊娠”症状最符合的文献，“漏下”“半产后因续下血都不绝”“妊

娠下血”“胞阻妊娠腹中痛”等四种妊娠病象。宋代的《圣济总录·妇人血积气痛》中用没药丸“治妇人血气血积，坚癖血瘀，发竭攻刺疼痛，呕逆噎塞，迷闷及血蛊胀满，经水不行”。明代《普济方》“月水不行，腹为癥块”中用桂枝桃仁汤“治气郁乘血，经候顿然不行，脐腹酸痛，上攻心肋欲死。”以及王清任在《医林改错》当中提出以少腹逐瘀汤治“少腹瘀血积块疼痛或不痛，或痛而无积块，或少腹胀满，或经期腰酸少腹胀，或月经一月见三五次，经色或紫或黑，或有血块，或崩或漏兼少腹疼痛等”^[4]。以上种种均与输卵管妊娠破裂或流产时，多数患者出现的停经、突发下腹剧痛、晕厥，或伴恶心呕吐，以及腹腔内出血等症状和体征有相似之处。

1981年卫生部组织编写的《中国医学百科全书·中医妇科学》把“宫外孕”作为中西医通用的一个病名收入。1986年把“异位妊娠”作为“妊娠腹痛”病的附篇编入第五版全国高等医学院校《中医妇科学》^[5]教材，从第六版以后的全国高等医学院校《中医妇科学》教材均把“异位妊娠”作为独立的一个疾病编写。

19世纪80年代，英国人首次采用手术切除输卵管的方法治疗输卵管妊娠，从此以后，手术成为治疗输卵管妊娠的主要方法。

从1958年开始，山西医学院附属第一医院妇产科于载畿教授与山西省中医研究院已故名老中医李翰卿合作，采用《医学衷中参西录》中“活络效灵丹”加减化裁治疗本病获得成功。后经多年临床观察实践，总结出一整套非手术治疗宫外孕的方法，确定了该病的辨证、分型、方剂、剂量以及护理常规，并总结出必须采用手术治疗的指标，从而改变了过去认为宫外孕必须手术治疗的定论，为宫外孕治疗开创了一条新路子。多年来，山西医学院附属第一医院妇产科，已用非手术方法治愈各种类型宫外孕患者达1160余例，非手术率占同期宫外孕病人的90%左右。自1971年全国中西医结合工作会议后，这一新疗法已普及推广至全国各地，并被收载于《中医妇科学》《妇产科学》《中西医结合妇产科学》等高等医药院校教材及《实用中西医结合妇产科学》等专著中。

参考文献

- [1] Nama V, Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(4): 443-453.
- [2] 张仲景. 金匮要略. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 14-18.
- [3] 高少才. 异位妊娠的中医认识[J]. 陕西中医, 2008, 29(1): 109.
- [4] 王清任. 医林改错[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 15-16.
- [5] 罗元恺. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 100-101.

第三节 输卵管妊娠的流行病学研究

近30多年来，异位妊娠的发病率日益增加，已成为早期妊娠孕妇死亡的重要原因^[1]。

就全世界发病率而言，已从40年前占妊娠总数的0.5%上升至1%~2%^[2]。1970~1990年间是异位妊娠（EP）发生率增长高峰期，据北美统计，1970年异位妊娠为17 800例，至

1990年增长至108 800例,短短20年间增长近6倍,而此后呈稳步增长。在美国,异位妊娠发病率从2004年占妊娠总数的0.37%增高到2009年的0.45%,而2010年更是达到了1.97%。在英国,平均每年有10 000个异位妊娠患者,其发生率(11.1/1000正常妊娠,下同)与挪威(14.9/1000)、澳大利亚(16.2/1000)相似^[3, 4]。法国一项研究发现,1992~2002年间,因生殖失败导致EP的占17%,而因避孕失败导致EP的占29%^[5]。引起发生率迅速增长的原因大致有三方面:感染性疾病及吸烟女性比例的增加,辅助生殖技术的迅速发展,辅助检查技术的提高^[6]。

在美国,异位妊娠仍然是导致早期妊娠妇女死亡的主要原因(0.35/1000 EP),非裔美国人的死亡率是白种人的6.8倍,35岁以上是35岁以下的3.5倍。EP死亡率是早期人工流产患者死亡率的50倍,顺产患者死亡率的10倍^[7]。而随着诊疗技术的提高,孕产妇中异位妊娠的死亡率在怀孕人群中由1970年3.5/10 000降至1992年2.9/10 000^[8],在孕产妇死亡总数中由1987年12%降至2011年9%。有报道,称英国自1994年后,异位妊娠总的死亡率(0.35/1000 EP)呈平台期^[9]。EP最常见的死亡原因是出血、感染、麻醉并发症。EP死亡患者中约5%诊断明确但未及时治疗,出血死亡的患者中70%未及时行手术治疗。

根据文献报道,我国异位妊娠发病率近年来也呈明显的直线上升趋势,约为妊娠总数的3.94%^[10]。发病人群呈低龄化趋势,未婚未育者明显增多,客观上要求尽可能保留完整的生殖系统功能。由于诊断和治疗技术的进步,尤其是高敏感度的血 β -hCG和B超技术的进步和普及,使医院能够在异位妊娠发生破裂大出血之前及时诊断,从而得到及时治疗,因此我国的异位妊娠患者死亡率逐年下降^[11]。文献报道异位妊娠患者的死亡率由2000年的0.155%下降到2009年的0.018%^[12]。

超过95%的异位妊娠发生在输卵管部,而壶腹部是最常见的发生部位,约占总EP的78.6%,峡部为12.3%、伞端为6.1%、间质部为1.5%^[13]。

参考文献

- [1] 陶敏芳,戴钟英.不同时期异位妊娠发病情况分析[J].中华医学杂志,2011,25(4):170-171.
- [2] Musa J, Dam P, Mutihir J, et al. Ectopic pregnancy in Jos Northern Nigeria: prevalence and impact on subsequent fertility [J]. Niger J Med, 2009, 18: 35-38.
- [3] Bakken IJ, Skjeldestad FE. Incidence and treatment of extrauterine pregnancies in Norway 1990-2001 [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2003, 12(3): 3016-3020.
- [4] Mander R, Smith GD. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005 [J]. Midwifery, 2008, 24(1): 8-12.
- [5] Coste J, Bouyer J, Ughetto S, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(9): 2014-2018.
- [6] Kamwen do F, Forslin L, Bodin L, et al. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease [J]. Sex Transm Infect, 2000, Feb; 76(1): 28-32.
- [7] Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy [J]. Clin Eyid (Online), 2012, pii: 1406.
- [8] Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007 [J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(4): 837-843.

- [9] Sivalingam, V.N. Diagnosis and management of ectopic pregnancy [J]. J Fam Plann Reprod Health Care, 2011, 37(4): 231-240.
- [10] 冯炜炜, 曹斌融, 李勤. 近 10 年异位妊娠诊断及治疗的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 35(7): 408-410.
- [11] 汤丽荣, 郑萍. 异位妊娠发病因素十年变迁[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(6): 817-820.
- [12] 王英军. 异位妊娠 126 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(11): 701-702.
- [13] McQueen A. Ectopic pregnancy: risk factors, diagnostic procedures and treatment [J]. Nursing Standard, 2011, 25(37): 49-56.

第四节 输卵管妊娠发病机制的研究进展

一、中医病因病机研究

中医学认为, 妇女冲任气血调和, 则胎孕正常。如冲任不和、气血失调、孕卵运行受阻, 可导致胎孕异位。对病因的阐述常有以下四方面。

(一) 瘀血论

中医学认为, 盆腔位于人体下焦, 胞宫的功能活动及冲、任、带诸脉循行、交汇均在此发生。若病邪侵袭并阻遏于胞宫、胞脉时, 胞脉之气血运行受阻, 进而瘀滞不通, 最终导致“瘀血”的产生。大多数学者将输卵管妊娠归为瘀证, 寒热虚实均可致瘀, 瘀血既是病理产物, 又是导致输卵管妊娠发生的重要机制。

1. 气虚血瘀

先天肾气不足或后天房事不节, 人流堕胎, 损伤肾气, 大病久病, “穷必及肾”, 以致肾虚, 肾虚元气不足, 无力运血则血瘀; 或素体虚弱, 饮食劳倦伤脾, 脾气不足, 气虚运血无力, 血行瘀滞, 以至孕卵不能及时运达胞宫; 或由于胞脉瘀滞, 运送孕卵受阻, 不能移行至子宫而在输卵管内发育, 以致破损脉络, 阴血内溢于少腹, 发生血瘀、血虚、厥脱等一系列证候。

2. 气滞血瘀

素性忧郁, 或忿怒过度, 七情内伤, 情怀不畅, 肝郁气机不畅, 气滞而致血瘀; 或因经期产后, 血室空虚, 余血未尽, 不禁房事, 感染邪毒, 邪毒乘虚内侵, 阻遏经脉, 导致血瘀气滞。经期产后余血未净而合阴阳, 精浊与余血相搏为瘀, 瘀阻冲任, 胞脉失畅, 孕卵阻滞而不能运达胞宫, 而成输卵管妊娠。

(二) 痰湿瘀阻论

《素问·太阴阳明论》说: “伤于湿者, 下先受之。”湿邪为病多见下部的症状, 故妇科疾病中湿邪为病较多见。过食膏粱厚味, 痰湿内生; 或肝旺克脾, 或肾阳虚不能温暖脾土, 脾虚水湿不化, 湿聚成痰; 或肝郁化火, 炼液成痰; 或肝郁气机不利, 气滞水停, 聚液成痰。痰湿流往下焦与瘀搏结, 阻滞冲任, 孕后孕卵不能及时运回胞宫而发病。

（三）肝郁肾虚论

肝经循少腹，络阴器，与冲脉血海及带脉均有密切关系，所以输卵管妊娠的发生与肝关系密切。妇人多郁，肝气郁结，疏泄失常，或湿邪未尽、留滞病所，使肝经受损而疏泄失常，再加上病情迁延反复发作，以致精神抑郁。所以肝气郁结，冲任失调是输卵管妊娠的重要致病因素。肝郁肾虚也是输卵管妊娠的重要病机。

（四）脏腑阳虚论

《内经》云：“阳气者若天与日，失其所，则折寿不彰，故天运当以日光明，是故阳因而上卫外者也。”从人体的生理上来看，人体的一切机能，俱根于阳气。阳气足则能化生津液气血，使周身得以温煦，推动气血运行以濡养周身。阳虚则寒凝，气滞血瘀，水湿内停。故对于输卵管妊娠的发生，部分医家认为不可忽略其阳虚的一面。

总之，输卵管妊娠的发生，一因虚，主要是脾肾气虚，运卵无力，孕卵不能及时运达胞宫；二因阻，由于气滞血瘀，冲任不畅，孕卵受阻，不能送达胞宫。

由于孕卵未能移行至胞宫，而居于胞脉，久而胞脉破损，血溢妄行，离经之血瘀积少腹，形成少腹血瘀证。如出血过多，气随血脱而形成阴阳离决之危证。

二、西医病因病理研究

正常情况下，精子与卵子在输卵管峡部、壶腹部交界处相遇结合形成受精卵，并跟随输卵管上皮纤毛运动及输卵管蠕动向宫腔方向漂移，若在受精卵分裂发育至晚期囊胚前尚未到达宫腔，亦即为若受精后6天内受精卵尚未到达宫腔着床，则输卵管妊娠几率增加。根据流行病学研究情况，对输卵管妊娠的病因探讨主要集中于生殖器官慢性炎症、病原体感染、巨细胞病毒感染、盆腹腔手术等因素所导致的输卵管结构改变，同时最新研究表明，输卵管受精卵转运异常及输卵管微环境改变等功能性异常，也可能是导致输卵管妊娠发生的重要机制。

（一）病因

有研究发现，增加异位妊娠相关风险因素的知识及危机意识，有助于早期准确诊断异位妊娠^[1]。

1. 输卵管损伤因素

输卵管肌性结构的完整性和连续性是保证输卵管发挥正常功能的基础和前提，目前发现引起输卵管结构改变的原因众多且复杂，可为一种或多种主要病因介导致病。

（1）炎症因素：炎症是导致输卵管妊娠产生的重要原因之一，根据炎症产生的主要方式，可以分为：特异性炎症、非特异性炎症。

1）特异性炎症：输卵管妊娠的发生与输卵管结构和功能破坏密切相关，其破坏与微生物、病原体感染密切相关。目前已证实人型支原体和解脲脲原体与输卵管妊娠关系密切。Hillis^[2]等对1985~1992年间11 000例衣原体感染者进行了回顾性研究，发现衣原体重复感染可明显提高发生异位妊娠的危险性，且逐级递增。同时，Egger^[3]等人的研究则证实年轻女性中支原体感染率的下降可伴随异位妊娠率的快速降低。

沙眼衣原体（CT）、解脲脲原体（UU）的感染通常呈亚临床型，大样本的流行病学研究显示，感染CT后1/3的女性无任何临床阳性症状和体征，其感染大都具有隐匿性。因

70%~90% 的 CT、UU 感染无明显临床症状,患病女性未及时接受治疗导致这部分患病人群中 EP 发生率增高^[4]。CT、UU 感染后通常只侵犯宫颈柱状上皮及移行上皮,而不向深层移行,其感染途径可从宫腔,到输卵管,最终引起盆腔广泛感染。因 CT 热休克蛋白 60 结构与输卵管热休克蛋白相似,感染后可引起交叉免疫反应破坏输卵管黏膜结构;若感染持续存在,则可因迟发超敏反应导致广泛的盆腔粘连和严重的输卵管黏膜损害,最终导致输卵管管腔狭窄、梗阻,纤毛缺失,形态扭曲、狭长,使受精卵运行受阻,最终导致输卵管妊娠发生。于红侠^[5]发现,输卵管妊娠与 CT 及 UU 感染关系密切,CT 感染是输卵管妊娠的重要原因之一,认为通过 PCR 方法对宫颈 CT、UU 感染者进行筛查并及早治疗,有望减少盆腔粘连,降低输卵管妊娠的发生率。

此外,人巨细胞病毒(HCMV)亦可通过性接触传播,故在育龄期女性中感染率较高,其表现常为亚临床感染或慢性感染,而鲜有临床症状。史金凤^[6]等在异位妊娠患者血清中检测到高浓度 HCMV 抗体表达,认为 HCMV 感染与异位妊娠存在高度关联性。但目前 HCMV 感染是否导致异位妊娠的发生依然处于理论探讨阶段,其研究通常为小型、散发研究,尚缺乏大样本的流行病学调查。

2) 非特异性炎症:盆腔炎性疾病(PID)是输卵管妊娠的首要发病原因。Wsetrom^[7]认为有盆腔炎病史的女性发生异位妊娠的危险性较正常女性增加 6 倍。且感染次数和异位妊娠发生率呈正相关性^[8]。PID 的高发病率可能因分娩、流产、各种宫腔操作、盆腹腔手术、宫内节育器的使用及性生活频繁,一定程度上破坏了生殖道固有防御系统功能,造成机体局部抵抗力下降;或宫腔操作无菌意识不强、性生活不洁等致阴道正常菌群或外源性微生物上行入侵,而形成盆腔炎症,包括子宫内膜炎、输卵管炎、盆腔脓肿等。

盆腔炎症可使输卵管粘连、扭曲、管壁肌肉蠕动减弱,从而影响孕卵正常运行,其中输卵管炎是输卵管妊娠常见病因。因输卵管黏膜皱壁粘连导致管腔狭窄,或是纤毛缺损,阻碍孕卵在输卵管中正常运行,从而导致输卵管妊娠。亦有报道称 PID 不仅可改变输卵管形态,还可以影响输卵管内的微环境,增加 EP 的风险^[9]。

(2) 盆腔及腹腔手术:多种盆、腹腔手术均可改变输卵管的解剖和生理结构而致孕卵游走异常形成输卵管妊娠。除了常见的剖宫产手术、阑尾切除术、卵巢囊肿切除术等,输卵管分离粘连术、输卵管再通术及子宫输卵管造影术、输卵管伞端造口术后重新粘连或瘢痕狭窄、输卵管绝育术后瘘管形成或再通、输卵管结扎过松、结扎不牢以及技术错误等均可延迟甚至阻止受精卵进入宫腔,从而着床在输卵管形成输卵管妊娠^[10]。

盆腔直接涉及到输卵管的手术,是输卵管妊娠重要的危险因素之一,例如输卵管妊娠剖开取胚术、输卵管整形术等^[11],原因是手术本身直接损伤输卵管管壁,导致结构连续性被破坏,修复过程中由于局部炎症、疤痕增生等因素导致管壁增厚、管腔狭窄,影响输卵管蠕动,最终导致输卵管妊娠。既往输卵管妊娠史的患者,不同治疗方法对其再次发生输卵管妊娠的影响亦不相同,如 MTX、输卵管切除、输卵管剖管取胚术其复发率分别是 8%、9.8% 和 15.4%,由此可见涉及输卵管的手术对输卵管功能影响较大。

剖宫产与异位妊娠的关系一直存在争议,Hemminki^[12]等人认为剖宫产作为继发异位妊娠的一个长期危险因素,不容忽视。Mollison 等认为有剖宫产史者与自然分娩者比,妊娠

率下降,异位妊娠率升高^[13],认为选择性剖宫产与异位妊娠可能相关。亦有学者认为不仅剖宫产与异位妊娠有关,多次自然分娩史也是异位妊娠的高危因素^[14]。

近些年来对异位妊娠与阑尾手术的关系研究颇多,但结果存在争议。多数研究认为阑尾穿孔是异位妊娠的高危因素,但亦有学者认为阑尾切除术并不增加异位妊娠的发生率^[15]。

2. 与不孕相关的因素

不孕史的患者也是异位妊娠发病的高危人群^[16],Bouyer等在一项大样本病例对照研究中发现随着不孕时间延长发生异位妊娠的危险亦增加,即不孕症本身是异位妊娠的危险因素^[17]。

(1) 辅助生殖技术(ART):自1978年首例体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术受孕成功,近些年来,随着不孕率的升高,辅助生殖技术发展迅速。而异位妊娠是ART的风险之一,使用辅助生育技术后异位妊娠发生率约为2.1%~8.6%^[18],是自然周期中EP发生率的2倍。ART后发生异位妊娠的原因尚不明确,相关因素可能为接受辅助生育技术者有输卵管病变,或有盆腔炎、盆腔手术等高危因素存在^[19],除了可能与患者的基础疾病有关,与移植胚胎的技术因素、移入胚胎数量与质量的关系、移植液过多、冷冻胚胎移植、输卵管肌肉舒缩功能改变等都有关系。另外,采用ART后宫内外同时妊娠发生率也会明显增加。肖红梅等研究认为,接受体外受精(invitro fertilization and embryo transfer, IVF)、单精子卵胞浆内注射(intracytop lasmic sperm injection, ICSI)、冻融胚胎移植(frozen-thawing embryo transfer, FET)这三种不同的助孕方法后,IVF组异位妊娠发生率显著高于ICSI和FET组,且患者本身有输卵管病变史是发生异位妊娠的主要原因^[20]。

(2) 子宫内膜异位症:子宫内膜异位症多发生于生育年龄,是不孕症的高危因素之一,其对妊娠的影响除改变盆腔结构外,近些年来较多关注其对盆腔微环境的影响。Rachel等将人输卵管上皮培养于轻度子宫内膜异位症腹腔液中,发现输卵管上皮的纤毛摆动频率明显下降^[21]。Mwanza^[22]等发现子宫内膜异位症腹腔液中前列腺F2 α 水平明显高于正常女性,前列腺F2 α 可以通过促进输卵管平滑肌收缩,增加输卵管峡部压力阻碍卵子及胚胎的运输,从而增加了输卵管妊娠的风险。

3. 与避孕相关的因素

计划生育措施包括宫内节育器(IUD)、输卵管结扎术、人工流产等。当避孕失败,不同避孕方法及补救措施对输卵管妊娠发生有不同的影响。

(1) 宫内节育器:IUD是否引起异位妊娠,历来是争议的焦点。早在20世纪50年代,国外学者发现异位妊娠的增加与妇女使用IUD数量上升趋势一致,认为异位妊娠的发生与IUD有关。IUD可能引起宫腔无菌炎症,改变宫腔内环境,阻碍受精卵在宫腔着床,但它不抑制排卵,卵子仍然可以在输卵管和卵巢部位受精,因此可避免绝大部分宫内妊娠,但不能防止异位妊娠。国内曾行大规模流行病学研究,对20 000例使用IUD妇女进行调查发现,IUD并不增加异位妊娠的风险,但在带环妊娠的妇女中,异位妊娠发生率约在15%~20%。Farley^[23]、王苹^[24]等学者行回顾性研究均发现使用IUD妇女患PID的概率是正常人群的6倍,但IUD本身并非异位妊娠的危险因素。

(2) 输卵管绝育术:输卵管绝育术后若形成输卵管瘘管或再通,均有导致输卵管妊娠的可能。以往输卵管绝育术多为在输卵管峡部行单纯结扎,多年后丝线结扎变松或丝线吸收,

峡部管腔变窄,受精卵在输卵管的正常运行受阻,着床于输卵管,引起输卵管妊娠。现在输卵管绝育术一般在输卵管峡部切断,行近端包埋远端结扎,不易出现输卵管再通的情况,且随着结扎技术的提高,技术错误、结扎部位错误的减少,近年来行输卵管绝育后发生输卵管妊娠的情况明显减少^[25]。因不孕接受过输卵管分离粘连术、输卵管成形术(输卵管吻合术、输卵管开口术)、输卵管通液术等使不孕患者有机会妊娠,同时也增加了输卵管妊娠的发生^[26]。

(3) 流产术:人工流产和药物流产是避孕失败后常用的补救措施。文献报道,人工流产与异位妊娠密切相关,且是无流产史患者发病率的近13倍^[27, 28]。多数人认为,流产史是异位妊娠的独立危险因素,Neumann^[29]等人的研究支持人工流产可引起术后异位妊娠率的提高,其主要原因可能是由于术后并发的生殖器感染导致输卵管功能不全。无论是药物流产还是人工流产,均有造成炎症感染的可能,并同时损伤子宫内膜,改变了子宫内的微环境,增加了EP发生的风险。此外,亦有学者提出自然流产,特别是复发性自然流产史的患者是异位妊娠的高危因素^[30]。

4. 自身及外源性内分泌激素失调因素

正常输卵管黏膜细胞的纤毛活动和平滑肌活动均依赖于雌激素和孕激素的适当刺激,当2种激素的比例异常就可导致输卵管运动和输送功能的失调,影响受精卵在输卵管中的输送^[31]。

复合型口服避孕药,对宫内外妊娠都能起到抑制作用,但使用低剂量纯孕激素避孕药时,可使输卵管蠕动异常,如排卵未被抑制,可发生输卵管妊娠;使用含有大剂量雌激素的事后避孕药避孕失败而受孕者,约10%为输卵管妊娠^[32],因其输卵管节律收缩过强,黏膜分泌多。紧急避孕药的应用在减少非意愿妊娠、降低人工流产率方面起到了积极作用,但随着广泛应用,由此引起的输卵管妊娠已引起大家的注意。

孕酮水平与输卵管蠕动功能有关,浓度低时输卵管不利于孕卵细胞转送,推动力低,使孕卵细胞容易停滞而致输卵管妊娠。

适量的雌激素可以加速卵子在输卵管的运行,但大剂量的雌激素则使卵子滞留在输卵管壶腹部和峡部交界处,因此,宫内接触己烯雌酚也是输卵管妊娠的可能病因之一。

1977年Milnidaky等首次提出异位妊娠时血清孕酮水平较低,推测输卵管妊娠孕妇在合成孕酮中存在某种代谢阻滞作用,引发妊娠黄体合成衰退。

5. 吸烟

吸烟是可独立发挥作用的异位妊娠危险因素,且存在剂量-效应关系,当每天吸烟数量超过20支,其异位妊娠发生率是正常人群的3.9倍^[33]。据报道,吸烟者异位妊娠发生率是不吸烟人群的1.6~3.5倍。其致病机制尚不明确,可能与尼古丁导致排卵、输卵管活动节律、子宫能动性 & 盆腔微环境、免疫学的改变有关^[34]。

6. 年龄

随着年龄的增长,异位妊娠风险亦随之上升,35岁是一个分水岭。2010年一项研究统计发现,EP在15~44岁每年平均发生率为0.64%,而在35~44岁每年平均发生率增加至0.99%^[35]。可能的机制包括随着年龄的增长,滋养层细胞染色体异常率上升及功能性卵子转运能力下降,机体暴露危险因素的可能性上升等有关^[36]。

7. 其他因素

(1) 先天性发育异常：输卵管过长、肌层发育差、黏膜纤毛缺乏等均可成为输卵管妊娠的原因，李婷^[37]对 78 例盆腔无炎症异位妊娠患者病因分析表明，因输卵管过长或肌层发育差发生输卵管妊娠，输卵管功能（包括蠕动、纤毛活动以及上皮细胞的分泌）异常，影响受精卵的着床，发生输卵管妊娠。

(2) 精神因素：因精神紧张，引起输卵管痉挛和输卵管蠕动异常，影响受精卵的正常运行。这是未婚首次妊娠发生异位妊娠患者增多的原因之一^[38]。

(3) 胚胎染色体异常和受精卵游走：正常情况下，为保障宫内妊娠的成功建立，着床前的胚胎可产生和释放一些特定的生物活性物质以促进胚胎和子宫内膜之间的互相识别，若这些活性物质表达异常，传递了错误信号，则可能诱发胚胎错误识别而种植于输卵管上皮；或卵子在一侧输卵管受精，经宫腔进入对侧输卵管后种植；或卵子游走于腹腔内，被对侧输卵管拣拾而种植在对侧输卵管，最终均可导致输卵管妊娠^[39]。

(4) 其他：子宫肌瘤、盆腔包块等可能压迫输卵管，使其变形、扭曲，使受精卵运输障碍导致 EP 的发生率增高。

Marion LL 等将有明确依据的各危险因素，根据其在 EP 中所占比例，将 EP 的相关危险因素又划分为高、中、低三类，见表 1-4-1。

表 1-4-1 输卵管妊娠相关危险因素

高	中	低
既往 EP 史	衣原体感染	受精卵游移
输卵管节育术	不孕史	<18 岁
宫内节育器	多个性伴侣 (>1)	>35 岁
盆腔感染	吸烟史	
输卵管炎		

(二) 病理

目前，由以上这些危险因素引起输卵管妊娠的确切机制尚不明确。但由这些高危因素导致输卵管炎性粘连、管腔狭窄的解剖形态学异常改变被认为是输卵管妊娠发生的主要病理。

1. 输卵管解剖结构变化

研究表明，输卵管妊娠患者的输卵管肌层超微结构无明显的特殊变化，说明输卵管肌层的活动不起到主要作用，而输卵管黏膜形态学的改变，尤其是输卵管纤毛缺失及其结构、功能改变是输卵管妊娠发生的病理基础。

感染是造成输卵管黏膜形态学改变的最主要因素，大量研究证实，CT 和 UU 感染是导致输卵管妊娠的高危因素。

(1) CT 感染：CT 是一种专性细胞内寄生微生物，具有细胞壁结构，并包含 DNA 和 RNA，具有 19 个血清型及 3 个生物变型。其具有独特的二相性生活周期：当无活性的原体与宿主细胞接触时，以吞饮方式进入细胞，由宿主细胞膜包围原体而形成空泡。始体以二分裂方式繁殖，经过 8~12 循环的繁殖后在空泡内形成众多的子代原体。在感染的 30~80 小

时（依赖于最初感染的种类）后子代原体从宿主细胞释放出来，再感染其他宿主细胞，开始新的发育周期^[40]。

CT 的临床感染通常呈亚临床型，大样本的流行病学研究显示，感染 CT 后 1/3 的女性无任何临床阳性症状和体征，其感染大都具有隐匿性。CT 感染后通常只侵犯宫颈柱状上皮及移行上皮，而不向深层移行，其感染途径则可逆行从宫腔到输卵管，最终引起盆腔广泛感染。女性生殖道 CT 感染多为自限性，机体固有免疫及适应性免疫可将病原体清除。少数未能有效识别者，可通过宫颈侵及上生殖道诱发宿主免疫病理损伤，引起盆腔炎性疾病及输卵管管壁结构改变。根据 Darville 及 Hiltke^[41] 的研究推荐，目前主流致病机制假说主要有两种：生殖道上皮细胞假说和特异性免疫反应假说。前者侧重固有应答，强调生殖道上皮在 CT 感染以后，分泌大量趋化因子和细胞因子，诱导白细胞向感染部位的募集，造成生殖道损伤；同时大量炎性介质释放可加剧组织损伤，最终导致细胞增殖、组织重构及瘢痕形成等病理结局。后一种机制则强调免疫性应答，慢性或反复 CT 感染诱发的衣原体特异性 T 细胞反应是导致生殖道组织损伤及并发症形成的关键机制。

针对细胞固有应答，生殖道黏膜上皮细胞作为 CT 感染靶细胞，可通过释放多种细胞因子激活炎症反应及诱导特异性免疫应答而抵御感染，同时亦可导致自身免疫损伤。动物实验表明，CT 感染上皮细胞后可介导产生 TGF- α 、TNF- α 及大量 IL-1 α 、IL-6，目前认为此类因子与输卵管纤维化及瘢痕生成有关。同时，体外实验发现，多西环素可清除单核细胞内持续感染的 CT，却无法清除上皮细胞内的相同感染情况，因而，上皮细胞可作为贮存宿主促进 CT 的持续感染^[42]。同时动物实验显示，输卵管中性粒细胞浸润程度与输卵管积水呈直接相关^[43]，其可能机制与中性粒细胞内的金属基质蛋白酶（MMP-9）参与的蛋白裂解及细胞外基质再合成，导致输卵管局部瘢痕形成有关。与此同时，CT 被生殖道巨噬细胞及上皮细胞模式识别受体（pattern recognition receptors, PRR）识别后可通过激活 Caspase-1 依赖性炎症反应致宿主上生殖道炎症损伤^[44]。细胞内模式识别受体 NOD1 于 CT 感染早期可诱导内源性 IL-8 释放，后者作为中性粒细胞激活、趋化的细胞因子可能参与 CT 感染免疫病理过程^[45]。TLR（toll-like receptor）作为 PRR 家族重要成员，参与机体对衣原体感染固有免疫反应激活。女性生殖道表达 TLR2 及 TLR4。衣原体感染中晚期，通过 TLR2 途径激活生殖道自身组织细胞产生 IL-10 可致病理损伤。

沙眼衣原体热休克蛋白（cHSP）是导致生殖道免疫损伤的中心环节，它可作为抗原引起宿主的免疫反应及免疫损伤。cHSP60 抗原表位的氨基酸顺序与人类热休克蛋白 60（hHSP60）具有 48% 同源性，感染后 cHSP-60 介导了自身免疫性损伤，产生抗自身 hHSP60 抗体，Giles 等在观察衣原体超微结构时证实，这些抗体可识别带有 HSP60 的靶细胞，破坏输卵管黏膜结构；同时，Kinnunen^[46]、Lichtenwalner^[47] 等人的实验证实，若感染持续存在，CT 特异性 T 淋巴细胞可引发超敏反应，导致广泛的盆腔粘连和严重的输卵管黏膜损害，最终导致输卵管管腔狭窄、纤毛缺失，形态扭曲、狭长，使受精卵运行受阻，最终导致输卵管妊娠发生。Tiitinen 等^[48]认为，针对输卵管性不孕（TFI），cHSP-60 特异性抗体可以作为良好的预测指标。检测血清中 cHSP-60 抗体可以有效提示机体暴露于 CT 感染的可能性，提示上生殖道慢性或反复 CT 感染。除 cHSP-60 以外，cHSP-10 蛋白家族也能够引起迟发超敏反应^[50]。cHSP-10

诱发的异常体液免疫反应与女性上生殖道严重并发症的免疫病理有关,且免疫应答强弱决定病变程度。cHSP-10 可致 CT 复发感染女性宫颈黏膜淋巴细胞呈显著增殖反应,且反应阳性率远较 cHSP-60 组为著,推测前者在 CT 感染致病机制中可能占有更重要地位。

Th1/Th2 细胞因子平衡点的漂移是生殖道免疫损伤的直接原因。正常情况下,机体 Th1/Th2 保持动态平衡。Th1 主要介导细胞免疫,Th2 主要介导体液免疫。一般认为 Th1 免疫应答能增强宿主对微生物感染,尤其是病毒和细胞内病原体免疫性和防御功能,而 Th2 应答则与感染的进展、持续性和慢性化有关,对微生物感染有负调节作用^[51]。Th1 分泌的 IFN- γ 是宿主抵抗 CT 感染保护性免疫反应的关键介质^[52]。高浓度的 IFN- γ 能起到抑制 CT 感染的作用,而低浓度的 IFN- γ 却能诱导 CT 潜伏于宿主细胞内部,形成持续感染,使体内 cHSP-60 抗体累积。激活的 Th2 能分泌 IL-10,其可使感染迁延并与感染后典型病理改变如肉芽肿形成、纤维化等相关联,同时高浓度的 IL-10 能有效抑制 IFN- γ ,使病毒清除率降低。

(2) UU 感染:UU 是一种介于细菌与病毒之间能独立生长的原核微生物,不具有细胞壁结构,以二分裂方式繁殖。UU 是人类泌尿生殖道内最常见的支原体,相对分子质量 4.5×10^8 ,大小为 125~250 μm ,能产生尿素分解酶分解尿素。Kon G 等^[53]根据 UU 基因组序列中 4 个不同基因组序列或基因区,设计系列靶引物,根据其表面抗原的变异,用 PCR 法可对其 2 个生物群共 14 个血清型/亚型进行基因分型鉴定。生物 1 群或微小脲原体 (Up) 或 parvo,包括血清型 1、3、6、14,基因大小约 0.75~0.76Mbp;生物 2 群或 UU 或 T960,包括其余 10 个血清型,基因大小约 0.88~1.2Mbp。

解脲支原体在性成熟无症状的下生殖道的分离率高达 40%~80%,在无性接触的妇女生殖道中,解脲支原体的阳性率为 6%,有 1 个性伴侣者阳性率为 38%,2 个者为 55%,3 个或更多者为 77%。UU 在非妊娠期健康女性阴道和宫颈检出率较高,并可见以 Up 的单纯血清型感染为主的现象,各国对非妊娠期女性 UU 检出率从 20%~60% 不等,PCR 法较培养法敏感度高,无症状人群的 UU 检出率约为 60%,性传播疾病门诊人群 UU 检出率为 70%~90%^[54-60]。

UU 感染人体后,可在生殖道、局部黏膜上皮形成黏附,当人体免疫力低下或者生殖道上皮受损的情况下,容易导致细胞损伤而使支原体沿生殖道逆行向上,从而引起尿道炎、盆腔炎、输卵管炎,并进一步可导致不孕、输卵管妊娠、复发性流产等疾病。同时有研究表明,UU 感染可增加 HPV 感染的风险,在 HPV 病毒侵入宫颈上皮并引起持续感染的过程中,高浓度的 UU 是辅助因素。

UU 感染人体后,与宿主生殖道黏膜上皮细胞表面的受体结合,使其类脂侵入宿主细胞内,破坏宿主细胞的双层脂质结构,同时使宿主细胞胞内代谢产物外溢,并将自身的蛋白(如脲酶、磷脂酶、IgA 蛋白酶等)注入宿主细胞内,在胞内通过与宿主细胞膜之间的相互作用,进一步释放有毒代谢产物,如氨、超氧化物自由基和过氧化氢等,导致宿主细胞膜损伤;并可从宿主细胞膜上获取脂质和胆固醇,引起宿主细胞损伤;此外,UU 和宿主细胞膜之间的相互作用如细胞膜成分的互换,还可能启动从细胞膜到核的信号转导,改变许多基因的表达,导致宿主细胞染色体异常,影响蛋白质和 DNA 合成,严重者导致细胞死亡。UU 细胞膜表面含有丰富的脂蛋白,称为脂质相关蛋白(lipid-associated membrane protein, LAMP),可与宿主细胞上特定的 Toll 样受体结合,激活多条信号传导通路,释放炎症介质,引起机体炎症反应。

近年来研究表明, UU 在宿主体内的持续性感染是其致病的主要原因。在与宿主的长期共同进化过程中, UU 形成了多种逃逸宿主免疫反应的生存方式, 以逃避宿主的免疫应答。通过表面抗原变异和对免疫系统的调节是 UU 逃避宿主细胞的免疫监视, 形成持续感染的重要特征。①表面抗原变异: UU 膜外有一层黏性物质(荚膜), 这种物质和其外膜的多变性逃避了免疫监视和不易被吞噬细胞摄取, 从而在宿主体内形成长时间寄居。多带抗原(multiple banded antigen, MBA)是 UU 感染人体时被识别的主要抗原, 在其基因组中含有生物群和血清型特异区, MBA 抗原的 N 末端含有群抗原决定簇, C 末端重复序列数量变化造成其分子量存在较大变化, 这种高频变异使其可以逃逸宿主免疫系统的攻击, 有利于在宿主体内长期生存, 为诱发多种疾病奠定基础。②免疫调节: UU 还可通过影响人体的免疫系统而发挥致病作用。在 UU 感染后能刺激淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞产生细胞因子, 如 IL-16、IL-6、TNF。在人和动物以及试管内还观察到 UU 使淋巴细胞产生免疫抑制现象。另外 UU 还能非特异性地与抗体结合部位结合, 阻止吞噬细胞对 UU 的破坏, 妨碍特异性抗体与抗原的结合^[61-66]。

2. 输卵管功能性的改变

除了由于炎症或手术损伤后导致局部解剖结构改变, 引起输卵管妊娠的情况以外, 临床上亦可见部分解剖形态正常的输卵管妊娠病例。如携带 IUD、服用紧急避孕药、长期吸烟这类高危因素的患者, 大部分并不存在输卵管病变的解剖学基础, 其致病原因可能是输卵管整体功能性障碍, 包括以下 3 个方面: 输卵管转运功能异常、微环境状态异常和胚胎表达异常。这三方面交互影响, 导致输卵管妊娠的发生。

(1) 输卵管转运功能异常: 受精卵早期滞留输卵管腔, 并在局部黏附增殖是输卵管妊娠发生的基础。作为早期胚胎转运的场所, 输卵管正常功能的运作有赖于输卵管纤毛的定向摆动和输卵管平滑肌的蠕动。而输卵管妊娠中发现的一些能够影响输卵管正常能动性因素的蛋白有前动力蛋白(PROK)、一氧化氮合酶(NoS)、ICC、肾上腺髓质素(ADM)、内源性大麻素 1(CB1)、H₂S 等。当其表达异常时, 会直接影响输卵管的能动性, 这是胚胎种植着床与输卵管妊娠发生的前因。

前动力蛋白(prokineticins, PROK)是一种多功能分泌型蛋白, 包括 PROK1、PROK2, 与 2 个高度同源的 G 蛋白偶联受体结合, 其信号通路能促进神经和血管生成, 并促进平滑肌收缩^[67]。PROK 最初报道是在胃肠道的表达, 信号能够直接刺激豚鼠回肠纵向肌肉的收缩^[68], 且能通过 NO 介导机制使小鼠近端结肠舒张^[69], 表明在不同的组织细胞内环境呈现不同的微分耦合和表达效应。PROK 受体在卵巢、子宫及其他妊娠相关组织中有高度表达, 能促进内皮细胞增生和趋化作用; PROK1 能诱导白血病促进因子(leukemia inducible factor, LIF)的表达, 促进滋养细胞的黏附作用, 从而增强胚胎输卵管着床的表达^[70]。PROK 和 PROKR 蛋白在人输卵管上皮和平滑肌层均有表达, 且在 EP 的输卵管中比非妊娠黄体期女性输卵管中的表达低^[71], PROK 的异常表达能影响输卵管平滑肌收缩^[72], 而影响胚胎在输卵管内的传输, 因而成为 EP 发生的潜在因素之一。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种结构简单的多功能生物信号分子, 是体内重要的信使, 主要调节平滑肌运动、细胞生长与凋亡等功能^[73]。有研究表明, 高浓度的 NO 可抑制输卵管平滑肌收缩^[74]。一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是 NO 合成的关键因子, 其

以 L-精氨酸为底物,利用氧生成 NO 和 L-瓜氨酸,主要分为:神经型一氧化氮合酶(nNOS 或 NOS1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS 或 NOS2)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS 或 NOS3),具有松弛输卵管平滑肌,聚集血小板,促进细胞生长和凋亡等功能。Al-Azemi^[75]等针对因子宫良性病变需行全子宫双附件切除的患者,在术前通过肌注人绒毛膜促性腺素(human chorionic gonadotrophin, hCG)模拟生理性早孕状态,术后取其输卵管与输卵管妊娠患者的输卵管组织进行对比,发现输卵管妊娠患者的输卵管上皮中 iNOS 及 NO 的表达均较假孕组患者明显升高,并认为高水平的 NO 损害了输卵管平滑肌的蠕动和纤毛摆动功能,从而诱发了输卵管妊娠。该工作组在其随后的研究中指出^[76],在输卵管妊娠患者中,合并衣原体感染者其输卵管上皮 iNOS 的表达较无衣原体感染者明显升高,推测衣原体感染除了损伤输卵管结构外,也可通过 iNOS/NO 途径抑制输卵管蠕动,参与输卵管妊娠的发生。另外,小鼠实验表明^[77],除输卵管上皮外,衣原体感染还可同时上调输卵管内巨噬细胞 iNOS 的表达,进一步抑制输卵管平滑肌正常的蠕动节律,扰乱胚胎转运过程。

肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)最早是由日本学者 Kitamura 等^[78]于 1993 年发现。其广泛分布于人体多种组织中,作为一种循环激素和旁分泌介质有多种生物活性,如扩张血管、降血压等。随着研究深入,目前发现其与女性妊娠状态密切相关。有报道发现,在输卵管妊娠致病过程中,某些致病因素作用后,ADM mRNA 表达随即上升^[79],同时在离体大鼠试验中发现,用 ADM 处理后输卵管上皮纤毛摆动频率明显增加,并呈现浓度依赖型的特点,而使用蛋白激酶 A(PKA)抑制剂(H89)或一氧化氮合酶(NOS)抑制剂[NG-硝基-L-精氨酸甲基酯(L-NAME)或 N-亚氨基乙基-L-鸟氨酸(L-NIO)]可抑制 ADM 对纤毛摆动频率的刺激作用^[80],因而可以凭此判断因 ADM 能作用于纤毛运动(ciliary beat frequency, CBF)和平滑肌收缩从而导致输卵管妊娠的发生。正常妊娠后,滋养细胞及蜕膜能分泌 ADM,使母体 ADM 水平较未孕时明显升高,研究发现^[81]妊娠晚期血清中 ADM 是正常人体的 4~5 倍。Liao^[82]等研究发现异位妊娠患者血清 ADM 水平较同孕期女性明显降低,同时低水平 ADM 可以导致输卵管纤毛摆动频率下降及肌肉紧缩,从而不利于受精卵正常进入子宫。其可能的机制是 ADM 作为第一信使通过激活多条信号通路,如 Ca^{2+} 信号通路,NO 信号通路等。

大麻素系统(CB)能够决定神经元的存活与死亡,可以减少细胞钙内流,抑制谷氨酸能神经递质,抑制自由基形成-抗氧化作用,诱导低温状态的产生,能够抑制 $\text{TNF}\alpha$ 的释放-抗炎作用,调节不同类型神经细胞的死亡与存活,细胞外信号调节激酶的激活,微血管系统的控制,抑制诱生型一氧化氮合酶的表达,并广泛存在于人体中。内源性大麻素 1(endocannabinoid, CB1)是属于 G 蛋白偶联受体家族,在调节代谢过程中发挥重要作用。CB1 在输卵管上皮细胞和肌肉层面上都有表达,能够影响输卵管各种生理运动的能动性,而且在输卵管妊娠时输卵管中的表达比正常未孕女性中低^[83];从小鼠慢性暴露在尼古丁中的研究^[84]显示出大脑中区域特异性机制的 CB 效应,由此推论是 CB 的特异性关联女性抽烟成为诱发输卵管妊娠病理因素。

H_2S 是一种具有刺激性气味的气体,同时也可内源性产生,并作为神经递质广泛参与体内多种生理活动。体内 H_2S 的产生多以半胱氨酸为底物,经一系列的酶促作用而生成。L-半