

女性不孕症影响因素的病例对照研究

何晓 侯倩 姜红英 黄河浪

【摘要】 目的 探讨已婚育龄妇女不孕症的影响因素及其变化情况。方法 采用以省级医院为基础的配对病例对照研究,按年龄(± 2 岁)配对,共收集 383 对病例和对照,进行统一的问卷调查。用 EpiData 3.0 软件建立数据库,应用 SPSS 11.5 软件进行单因素和多因素条件 logistic 回归分析。结果 多因素条件 logistic 回归分析表明,盆腔感染性疾病史($OR=7.078$, 95% $CI: 3.462 \sim 14.467$)、末次妊娠产后或流产后并发症史($OR=3.674$, 95% $CI: 1.690 \sim 7.986$)、药物治疗史($OR=23.576$, 95% $CI: 12.324 \sim 45.102$)、痛经($OR=1.622$, 95% $CI: 1.161 \sim 2.266$)、性交痛($OR=2.447$, 95% $CI: 1.201 \sim 4.986$)、每月性生活次数($OR=1.416$, 95% $CI: 1.048 \sim 1.913$)及精神压力($OR=2.146$, 95% $CI: 1.662 \sim 2.771$)可能是女性不孕症的危险因素,而文化程度($OR=0.522$, 95% $CI: 0.391 \sim 0.696$)可能为其保护因素。结论 预防和治疗盆腔感染,严格掌握治疗药物的适应证,重视生殖健康的宣传教育,提倡晚婚晚育,避免婚前性生活等可能减少女性不孕症的发生。

【关键词】 不孕症;已婚育龄妇女;影响因素;病例对照研究

A case-control study on the risk factors of female infertility HE Xiao*, HOU Qian, JIANG Hong-ying, HUANG He-lang. *The Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China
Corresponding author: HOU Qian, Email: Houqian2005@tom.com

【Abstract】 **Objective** Understanding the risk factors of female infertility among child-bearing aged women, in Nanchang area. **Methods** A hospital-based matched case-control study was carried out in Nanchang. Matched by age (± 2 years old), 383 pairs of cases and controls were recruited and studied. Database was established with EpiData 3.0 software. Both cases and controls were interviewed face to face, with a uniformed questionnaire. Conditional logistic regression model was used for univariate and multivariate analysis on SPSS 11.5 to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **Results** Data from multiple conditional logistic regression analysis showed that the risk factors of infertility would include pelvic inflammatory diseases ($OR=7.078$, 95% $CI: 3.462-14.467$), post-abortion complications' history ($OR=3.674$, 95% $CI: 1.690-7.986$), drug treatment history ($OR=23.576$, 95% $CI: 12.324-45.102$), dysmenorrhea ($OR=1.622$, 95% $CI: 1.161-2.266$), pain from sexual intercourse ($OR=2.447$, 95% $CI: 1.201-4.986$), monthly frequency of sexual intercourse ($OR=1.416$, 95% $CI: 1.048-1.913$) and mental stress ($OR=2.146$, 95% $CI: 1.662-2.771$). The protective factor of infertility, however, was level of education ($OR=0.522$, 95% $CI: 0.391-0.696$). **Conclusion** Prevention and treatment of pelvic infection, application of strictly controlled drugs, popularization of awareness on sexual and reproductive health and relief of mental stress would be important measures in decreasing the incidence of infertility.

【Key words】 Infertility; Child-bearing aged women; Influencing factors; Case-control study

近年来随着生活节奏加快、工作压力增加、环境污染恶化、饮食结构改变以及人们生育观念转变等,不孕(育)症发病率逐渐升高,据不完全统计,我国育龄妇女中,大约有 10%~15% 的人患不孕症^[1]。随

着不孕症发病率的不断上升,提示与不孕症相关的危险因素,以及危险因素的暴露水平亦呈不断变化的趋势。本课题拟研究影响女性不孕的危险因素及其变化,为不孕症病因的有效预防和治疗提供客观依据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.011

基金项目:江西省卫生厅重大招标课题(200313-1)

作者单位:330006 南昌大学医学院(何晓);江西省妇幼保健院辅助生殖中心(侯倩);南昌大学公共卫生学院流行病学教研室(姜红英、黄河浪)

通信作者:侯倩, Email: Houqian2005@tom.com

对象与方法

1. 研究对象:选择 2004 年 7 月至 2008 年 4 月江西省妇幼保健院不孕症门诊患者和生殖健康科及妇科病区的不孕住院患者 383 例,不孕症诊断标准^[2]:

根据WHO(1995)编印的《不育夫妇标准检查与诊断手册》中规定:凡婚后有正常性生活未避孕,同居1年以上未受孕,称不孕症;其中原发不孕指婚后未受孕1年以上且从未妊娠者;继发不孕是指过去曾有妊娠(包括足月妊娠、早产、流产、异位妊娠及葡萄胎等)而后同居未受孕1年以上不孕者。排除标准:女性有先天性或后天性解剖上或功能上的缺陷,无法校正而不能受孕者称为绝对不孕。病例入选标准:经过病史询问,临床检查确定主要为女方因素或男、女性双方均有因素所致相对不孕。育龄妇女年龄规定为20~40岁。按1:1的比例选取对照;对照的人选标准为同居未受孕1年内自然妊娠者,与病例的年龄差异 ≤ 2 岁,若同时有多名符合条件者,则选取年龄与病例年龄最接近者为对照。383例对照来自同一医院产科门诊的未受孕1年内自然妊娠的孕妇或产科病房未受孕1年内自然妊娠并已分娩的产妇。

2. 调查方法和内容:采用经预调查反复修改后制定的统一调查问卷,分别对病例和对照进行逐面对面询问调查,同一对病例和对照由同一位调查员使用统一的调查表在相距不超过7天内完成;调查员均由具有一定流行病学调查知识并经过统一培训的妇产科医生担任。病例组和对照组调查时均经过口头知情同意;调查内容主要包括一般人口学特征、临床资料、B超检查、生育史、疾病史、婚姻性生活史、月经史和个人生活史等。调查内容中的全身疾病史包括糖尿病、结核病、肝病、胃肠道疾病、风湿病、甲状腺疾病等慢性疾病;药物治疗主要是指用于治疗炎症的药物(如各种抗菌药物)及促排卵药物(如克罗米酚、卵泡刺激素及人绒毛膜促性腺激素等)。肝病史包括HBsAg携带者、慢性乙肝、甲肝、药物性肝炎、肝硬化、脂肪肝等;结核病史包括肺结核、肠结核、骨结核及淋巴结核等;盆腔感染性疾病包括子宫体炎、子宫内膜炎、急性盆腔炎及盆腔炎症性疾病后遗症等;其他疾病史包括子宫畸形、遗传病、心血管疾病及肾脏疾病等;外科病史包括胆囊炎、胆结石等;妇科手术史包括清宫术、剖宫产术、附件切除术及妇科腹腔镜下手术等;衣原体和支原体感染史是指调查对象曾采取宫颈分泌物进行衣原体和支原体培养报告结果为阳性。精神压力包括工作压力及不孕症带来的自身压力、社会压力、家庭压力及经济压力等。所有调查内容主要以调查对象自述为准。

3. 统计学分析:所有数据采用EpiData 3.0软件双重录入计算机,建立数据库并进行逻辑检错,数据分析使用SPSS 11.5软件,进行 t 检验和1:1配对的条

件logistic回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:共调查766例女性,病例组平均年龄(28.81 ± 3.92)岁,不孕持续时间为1~15年,其中原发不孕有168例(43.86%),继发不孕有215例(56.14%)。女方因素主要包括输卵管性病变(输卵管阻塞、输卵管切除、通而不畅、通而欠畅、输卵管积水等)、卵巢因素(多囊卵巢综合症、卵巢子宫内膜异位症、卵泡黄素化不破裂综合症等)和子宫因素(子宫畸形、宫腔粘连等)。对照组平均年龄为(28.65 ± 3.88)岁;按年龄配对,进行病例与对照组比较,差异无统计学意义($t = 0.5677, P > 0.50$),两组在年龄因素上均衡可比。两组对象的初潮年龄和婚育情况见表1,病例组的第一次性交年龄和结婚年龄均明显小于对照组($P < 0.001$)。

表1 病例组与对照组初潮年龄及婚育史情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	初潮年龄(岁)	第一次性交年龄(岁)	结婚年龄(岁)
病例组	383	14.07 \pm 1.55	21.90 \pm 3.01*	23.66 \pm 3.16'
对照组	383	13.84 \pm 1.40	23.37 \pm 3.21	25.12 \pm 3.31

注:与对照组比较* $t = 6.5376, P < 0.001$; ' $t = 6.2438, P < 0.001$

2. 单因素分析:共选择了37个因素,变量具体赋值见表2。利用条件logistic回归模型,在 $\alpha = 0.05$ 水平对37个因素逐一进行单因素分析,共筛选出23个因素有统计学意义($P < 0.05$);见表3。

3. 多因素分析:为了排除相关因素间的交互作用和混杂因素的影响,将上述单因素分析有意义的23个因素引入多因素条件logistic回归模型,运用逐步回归法进行筛选,在 $\alpha = 0.05$ 水平最终能进入多因素条件回归模型的因素有8个(表4)。

讨 论

病例对照研究中较易产生偏倚,为减少和控制偏倚对结果的影响,本研究在设计阶段采用配对的方法,使病例和对照除了研究因素外其他因素均衡可比;在资料收集中,采用统一的调查表、调查方法,同等对待病例和对照;在分析阶段,不仅进行单因素分析,而且还运用条件回归模型进行多因素分析,考虑几个因素的联合作用对不孕发生的影响,以控制混杂因素的作用。本次调查并非多中心的调查,难免存在选择偏倚;调查采用的是面对面问卷调查,对过去数年的情况进行询问,可能会存在回忆偏倚;由于本研究是一个病例对照研究,所以无法确定不孕与某些影响因素的时间先后顺序,因而也无法确定

表 2 女性不孕症变量赋值

变 量	赋 值
文化程度	小学以下=1,小学=2,初中=3,高中及职高=4,大专以上=5
结婚年龄(岁)	<20=1,20~=2,25~=3,30~35=4
不育时间(年)	<5=1,5~10=2,≥10=3
人工流产史	无=0,有=1
药物流产史	无=0,有=1
自然流产史	无=0,有=1
中期引产史	无=0,有=1
宫外孕史	无=0,有=1
葡萄胎史	无=0,有=1
末次妊娠产后或流产后并发症史	无=0,有=1
全身疾病史	无=0,有=1
糖尿病史	无=0,有=1
结核病史	无=0,有=1
甲状腺疾病史	无=0,有=1
肝病史	无=0,有=1
药物治疗史	无=0,有=1
外科病史	无=0,有=1
阑尾炎史	无=0,有=1
阑尾切除并发症	无=0,有=1
妇科手术史	无=0,有=1
盆腔感染性疾病史	无=0,有=1
子宫内异位症史	无=0,有=1
其他疾病史	无=0,有=1
淋病病史	无=0,有=1
衣原体感染史	无=0,有=1
尖锐湿疣史	无=0,有=1
支原体感染史	无=0,有=1
末次妊娠后或原发不育有 阴道分泌物增多史	无=0,有=1
乳房溢乳史	无=0,有=1
婚前性生活史	无=0,有=1
第一次性生活年龄(岁)	<20=1,20~25=2,≥25=3
每月性生活次数	≤1=1,2~3=2,4~5=4,6~7=4, ≥8=5
性交痛	无=0,有=1
月经史	不规律=1,有时规律有时不规律=2, 规律=3
痛经	无=0,轻度=1,中度=2,重度=3
家庭年均收入(元/人)	<200=1,200~=2,500~=3,800~= 4,1000~=5,3000~=6,5000~=7, 10000~=8
精神压力	无=1,轻度=2,中度=3,较重度=4, 重度=5
不孕症	对照=0,病例=1

不孕与影响因素之间的因果关系。另外,调查只是涉及到女性不孕的某些影响因素,还可能有一些目前未知的因素我们没有调查到。

本研究发现,不孕组的第一次性交年龄与结婚年龄均明显小于对照组,年龄的提前常使男女性双方由于缺乏性生活的卫生知识与心理准备,除了人工流产的概率增加外,潜在的生殖道感染或性传播疾病的概率也随之增加,而且很多感染是以亚临床症状或隐匿状况出现,妇女感染后不易觉察或未引起足够重视,因而不孕的危险性也增加^[3]。在本研究中盆腔感染性疾病史、末次妊娠产后或流产后并发症史均可能是女性不孕的危险因素,与以往的研究结果一致^[4,5]。研究表明,盆腔炎性疾病后遗症可导致盆腔广泛粘连、输卵管梗阻、扭曲、蠕动功能受

损而引起不孕,盆腔炎症与手术损伤是导致盆腔粘连的重要因素,而宫腔操作史和药物流产史可能增加盆腔炎、盆腔粘连的风险,增加继发不孕的发生率^[5]。

本研究显示,有药物治疗史可能是女性不孕的危险因素;药物治疗主要是指用于治疗炎症的药物。盆腔炎性疾病后遗症具有难根治、易复发的特点,若长期使用抗炎药物如抗生素,不仅会降低患者的自身抵抗力,造成机体内菌群失调而引发妇科炎症,而且可进一步诱发输卵管炎症,甚至输卵管堵塞,使不孕发生的危险性增加。

研究还显示,痛经可能是女性不孕的危险因素($OR=1.622$),与陈晓勤等^[3]研究结果($OR=1.64$)一致。痛经分为原发性痛经和继发性痛经。研究表明痛经患者子宫内膜、月经血中前列腺素(PG)含量增高是造成痛经的主要因素,它主要受精神和神经因素的影响。无排卵性子宫内膜因无孕酮刺激,所含PG浓度甚低,一般不发生痛经;因此,原发性痛经一般不影响生育^[2]。继发性痛经往往与子宫内膜异位症和盆腔炎症性疾病后遗症有关。子宫内膜异位症可因盆腔内异位病灶分泌多种抗生育因子,改变腹腔内环境及激活免疫机制,如产生子宫内膜抗体等而引起不孕或流产^[4]。盆腔炎时盆腔血管充血使血管壁神经受刺激,子宫痉挛性收缩而产生不规则的宫缩痛;盆腔炎时子宫纤维组织增厚、充血、组织液浸润增多等,阻碍子宫有规律的收缩,反过来牵动周围炎症组织,因而产生痛经^[6]。

性交痛可能是女性不孕的危险因素($OR=2.447$),与国内外研究结果一致^[7,8]。性交痛原因有心理因素和疾病因素,而且90%性交痛是由心理因素引起。传统性观念对女性性欲的压抑,或男女双方对性知识缺乏,以及精神紧张、焦虑、生活和工作压力人均可引起性交痛;疾病如生殖器官各种炎症、子宫内膜异位症、生殖内分泌疾病均可引起性交痛;性交痛可使女性回避性交,或不能进行性生活而导致不孕^[9]。长期慢性情感应激可以从多个环节使免疫功能下降,内分泌功能发生紊乱,从而影响受孕^[10]。因此性交痛可能导致不孕,且心理因素所致性交痛不可忽视。

每月性生活次数过频可能是女性不孕的危险因素($OR=1.416$)。研究表明,频繁地接触男性的精液,容易激发体内产生抗精子抗体(ASA)。ASA不但能抑制精子穿透宫颈黏液,抑制精子获能、顶体反应,减少精子存活率而降低受孕能力;而且还可以活化巨噬细胞,干扰受精卵的植入、着床而导致流产、

表3 女性不孕影响因素的单因素条件 logistic 回归分析结果

因素	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
文化程度	-0.895	0.084	113.976	0.000	0.409(0.347 ~ 0.482)
结婚年龄	-0.477	0.106	20.172	0.000	0.620(0.504 ~ 0.764)
自然流产史	0.849	0.258	10.796	0.001	2.336(1.408 ~ 3.876)
中期引产史	0.908	0.384	5.607	0.018	2.480(1.169 ~ 5.260)
宫外孕史	2.601	0.605	18.483	0.000	13.471(4.116 ~ 44.082)
末次妊娠产后或流产后并发症史	2.628	0.224	137.404	0.000	13.851(8.925 ~ 21.496)
全身疾病史	0.873	0.268	10.634	0.001	2.393(1.417 ~ 4.044)
肝病史	0.609	0.304	4.013	0.045	1.838(1.013 ~ 3.336)
药物治疗史	4.222	0.233	327.763	0.000	68.196(43.176 ~ 107.717)
外科病史	0.863	0.386	5.000	0.025	2.370(1.112 ~ 5.050)
妇科手术史	1.493	0.185	65.026	0.000	4.452(3.097 ~ 6.401)
盆腔感染性疾病史	3.737	0.216	300.650	0.000	41.961(27.504 ~ 64.015)
衣原体感染史	1.647	0.553	8.884	0.003	5.192(1.758 ~ 15.337)
支原体感染史	2.845	0.601	22.434	0.000	17.193(5.299 ~ 55.790)
阴道分泌物增多史	1.502	0.163	84.384	0.000	4.489(3.259 ~ 6.185)
婚前性生活史	0.304	0.145	4.381	0.036	1.355(1.020 ~ 1.801)
第一次性生活年龄(岁)	-0.802	0.123	42.465	0.000	0.449(0.353 ~ 0.571)
每月性生活次数	0.336	0.071	22.140	0.000	1.400(1.217 ~ 1.610)
性交痛	1.572	0.192	67.392	0.000	4.817(3.310 ~ 7.012)
月经史	-0.715	0.135	28.057	0.000	0.489(0.375 ~ 0.637)
痛经	0.258	0.086	8.933	0.003	1.294(1.093 ~ 1.533)
家庭人年均收入	-0.467	0.093	25.150	0.000	0.627(0.522 ~ 0.752)
精神压力	1.076	0.077	192.795	0.000	2.932(2.519 ~ 3.412)

表4 女性不孕影响因素的多因素条件 logistic 回归分析结果

因素	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
盆腔感染性疾病史	1.957	0.365	28.781	0.000	7.078(3.462 ~ 14.467)
末次妊娠产后或流产后并发症史	1.301	0.396	10.793	0.001	3.674(1.690 ~ 7.986)
药物治疗史	3.160	0.331	91.165	0.000	23.576(12.324 ~ 45.102)
痛经	0.483	0.171	8.026	0.005	1.622(1.161 ~ 2.266)
性交痛	0.895	0.363	6.067	0.014	2.447(1.201 ~ 4.986)
每月性生活次数	0.328	0.154	5.133	0.023	1.416(1.048 ~ 1.913)
精神压力	0.764	0.130	34.344	0.000	2.146(1.662 ~ 2.771)
文化程度	-0.651	0.147	19.500	0.000	0.522(0.391 ~ 0.696)

不孕;频繁性交可能导致生殖道损伤和感染,增加了精子抗原进入血液及精子与免疫活性细胞接触的机会,从而刺激女方免疫系统产生循环或生殖道局部的ASA,最终影响女性的生育能力^[11]。若性生活卫生意识不够强,就更易引发生殖道感染,从而增加不孕的危险性。

研究表明长期的精神压力可能影响多巴胺和去甲肾上腺素分泌,从而影响下丘脑促性腺激素释放激素的分泌,导致排卵障碍、输卵管痉挛、宫颈黏液改变、盆腔瘀血以及性功能障碍,造成不孕或影响不孕的治疗^[12]。本研究显示有精神压力可能是女性不孕的危险因素($OR=2.146$),与李明等^[13]研究结果一致。这种心理压力可能主要来源于自身的生育要求,渴望有自己的后代;或身边的亲人或者朋友的同情或鄙视思想更加重了这种压力,以及患者自身有限的心理承受能力等。因此,不孕可能导致精神压力的增加,可使女性心理上存在自卑、焦虑和抑郁的情绪,影响排卵功能而导致不孕^[9]。文化程度高可能是女性不孕的保护因素($OR=0.522$)。因此,较高的受教育水平可以提高女性生殖系统和心理情绪上的自我保健意识,减少盆腔感染的机会和女性不孕

的发生。

参 考 文 献

- [1] 杨菁,张燕. 不孕症研究概况. 国外医学妇幼保健分册, 2005, 16(4):232-234.
- [2] 乐杰. 妇产科学, 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 347-381.
- [3] 陈晓勤, 谢黎, 孙日玲, 等. 人工流产与输卵管不孕的病例-对照研究. 生殖与避孕, 2007, 27(9): 598-602.
- [4] 宋素格, 朱继红. 240例女性不孕症患者盆腔病变的腹腔镜诊治分析. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(3): 176-177.
- [5] 唐慧珍. 湖南省女性输卵管性不孕危险因素及相关病原学病例对照分析. 实用预防医学, 2004, 11(5): 990-991.
- [6] 陈薇, 何贵翔. 盆腔炎所致之湿热蕴结型痛经的研究进展. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(10): 1137.
- [7] 谭世桥, 段秀蓉, 唐晓红. 不孕症夫妇的性功能障碍调查. 华西医学, 2003, 18(2): 164-165.
- [8] Jain K, Radhakrishnan G, Agrawal P. Infertility and psychosexual disorders: relationship in infertility couples. Indian J Med Sci, 2000, 54(1): 1-7.
- [9] 许剑利, 徐克惠. 女性性功能障碍与不孕. 中华妇幼临床医学杂志, 2005, 1(1): 50-51.
- [10] 从杰. 精神神经因素与免疫功能. 国外医学军事医学分册, 1989, 31: 93-97.
- [11] 潘柏轩, 龙峰. 不孕不育与多种自身免疫性抗体的相关性研究. 中华男科学杂志, 2006, 12(11): 1039.
- [12] 刘西茹, 李尚为, 李蕾. 不育症患者心理因素及干预措施的研究进展. 生殖医学杂志, 2005, 14(2): 126.
- [13] 李明, 汪玉宝, 高敏芝, 等. 不孕症行人工授精女性情感特点的研究. 中国计划生育学杂志, 2005, 13(9): 541-544.

(收稿日期: 2008-08-04)

(本文编辑: 尹廉)