

## 卫生健康事业发展70年巡礼专栏·宫腔粘连防治研究进展

**编者按:**任何引起子宫内膜破坏的因素如人工流产或者自然流产后的清宫术,都可以引起宫腔粘连。如何预防和治疗宫腔粘连是中国临床也是世界临床上的老大难问题。

1990年,北京复兴医院夏恩兰教授开展的电切割宫腔镜取得成功,并成立了国际宫腔镜培训中心亚洲分中心,随之,我国宫腔粘连的治疗也进入了宫腔镜下宫腔粘连分离术的新时代。

后来以手术为主的综合管理是治疗宫腔粘连的主要方法,但其术后复发率高,治疗难度大,如何降低宫腔粘连的复发率是临床上的更大难题。

多年来,我们的临床科研工作者面对种种难题,苦学苦钻,在预防和治疗宫腔粘连的路上找到了很多新方法新技术,为患者带来了新的益处。

运用雌激素和羊膜腔移植促进子宫内膜再生修复防治宫腔粘连在我们的临床上得到应用探讨。

2015年刘丹发文发现宫腔粘连电切术后使用羊膜球囊对粘连复发率降低可能有积极作用。

使用宫内节育器、球囊支撑法、反复宫腔镜检查、扩宫术、可吸收医用膜的物理屏障支持法防治宫腔粘连的研究成为热点,无数系列研究成果陆续刊发。

采用透明质酸钠、医用几丁糖等生物屏障隔离法防治宫腔粘连不断有新的发现新的探讨。

2015年国内有研究发现,月经血源性子宫内膜干细胞在有适当的生长因子以及性激素的诱导刺激下,可分化为子宫内膜细胞。骨髓间充质干细胞有通过旁分泌作用进而对受损的子宫内膜进行修复的可能。2018年,我国科研人员在宫腔粘连松解术后,把植入临床级脐带间充质干细胞的可降解胶原支架移植到患者宫腔内,发现其防治粘连复发有一定效果。干细胞用于防治宫腔粘连,为难治性患者带来了新的希望。

中医认为,其病因机制为淤血阻滞、肾脏亏虚、肝肾不足、冲任失调、邪瘀互结,故其治则与方药应为活血化瘀,更值得我们骄傲的是,中医采用调补肝肾、补肾活血、调补冲任、化瘀祛邪法,在临床上防治粘连疗效甚好!

## 宫腔粘连分离术后辅助治疗研究进展

包媛媛,洛若愚\*

作者单位:430060 湖北 武汉,武汉大学人民医院妇科

作者简介:包媛媛,武汉大学硕士研究生在读,主要研究方向为子宫内膜异位症及妇科肿瘤

\* 通讯作者, E-mail: luory1018@126.com

**【关键词】** 宫腔粘连;宫腔镜下宫腔粘连分离术;术后辅助治疗;预防再粘连;研究进展

**【中图分类号】**R 711.74 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2019)08-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.08.01

宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)是因各种原因导致子宫内膜损伤出现宫腔部分或全部粘连的病理症状,多与宫腔操作引起的内膜基底层损伤和感染相关,也称Asherman综合征。近年来随着人工流产、刮宫率的升高,发病率有逐年上升趋势。主要临床表现为周期性腹痛、闭经、月经过少或流产、不孕及胚胎异常种植<sup>[1]</sup>。目前针对IUA诊断及治疗的代表术式为宫腔镜下宫腔粘连分离术(transcervical resection of adhesion,

TCRA)。TCRA手术成功与否的评判关键在于恢复宫腔形态的同时防止术后新粘连的形成。但由于手术对宫腔环境是新的干扰,反复的器械进出及中、重度粘连分离时使用的电器械都可能破坏子宫内膜,瘢痕形成,造成宫腔二次粘连损伤。有研究表明,TCRA术后宫腔再粘连率为3.1%~23.5%,重度IUA复发率最高达62.5%<sup>[2]</sup>。因此如何有效预防术后宫腔再粘连是IUA治疗的关键和难点。目前临床有多种术后辅助治疗方

法,但各治疗方案均有其局限性,无统一认定的治疗标准。本文将对近年来有关 IUA 术后辅助治疗的方法及疗效做一综述。

## 1 促子宫内膜再生修复法

### 1.1 雌激素

对于 IUA 患者,常在 TCRA 术后运用雌激素治疗,代表药物为戊酸雌二醇。原理在于促进子宫内膜创面修复及再生,使腺体和间质细胞增殖覆盖 TCRA 术后创面,预防再粘连形成,功效已得到美国妇科腔镜学会制定的 IUA 治疗指南认可<sup>[3]</sup>。药物剂量及疗程依据患者病情程度及临床经验而定。有研究报道在 IUA 术后运用雌激素治疗时,相对于低剂量和高剂量雌激素组,生理量雌激素组的内膜纤维化程度最低,可显著降低 IUA 再粘连率<sup>[4]</sup>。黄琴等<sup>[5]</sup>认为对于中度 IUA,大剂量雌激素能快速增加内膜厚度、恢复宫腔形态,有效降低宫腔再粘连率。但对于重度 IUA 患者雌激素剂量的不同对其术后效果无明显差异。目前临床上针对 IUA 术后雌激素的运用均是经验性用药,对其最佳剂量及疗程尚无统一标准。

Myers EM 等<sup>[6]</sup>推荐将雌激素同时运用于 IUA 术前及术后。其中重度 IUA 者建议术前口服补佳乐治疗 4~8 周(4~6 mg/d)。也有学者认为重度 IUA 术前口服戊酸雌二醇联合小剂量阿司匹林预处理 2 月可取得良好疗效<sup>[7]</sup>。前者可促使子宫内膜生长,帮助术中鉴别及把握分粘深度,保护残存内膜岛;后者通过增加子宫血液供应在一定程度上促进内膜发育及形态恢复。

雌激素用药除经典的口服途径外,还包括皮贴、注射、阴道制剂等。IUA 患者术后往往需大剂量、长期使用雌激素。如口服不良反应严重或合并用药高危因素者,采取皮贴、阴道放药等也可取得良好效果。但须注意雌激素疗法仅对仍存在一定量正常内膜的 IUA 患者起效,对于内膜基底层严重受损、子宫血管数量及功能不足者无明显效果。

### 1.2 羊膜移植

羊膜由滋养细胞分化而来,表面无神经、血管及淋巴管,基质为低免疫原性,不引起排斥反应,可促进组织细胞的再生修复,减少炎症反应,加快新生血管形成,具有机械性屏障作用<sup>[8]</sup>。最新研究表明羊膜本身具有干细胞分化潜能,同时可能负载特种干细胞进行增殖分化<sup>[9]</sup>。使用时将羊膜覆于球囊外,依靠球囊尿管的支托作用,实施宫腔内羊膜移植术。但其并非移植活细胞,对于基底膜严重损伤的 IUA 重度患者效果欠佳。刘丹等<sup>[10]</sup>采用随机对照原则比较 TCRA 术后羊膜球囊组及 Foley 球囊组,结果表明前者闭经复潮率、月经恢复正常率、IUA 评分降低率均高于后者,且术后再粘连率下降,内膜上皮化程度明显改善。与 Amer MI 等<sup>[11]</sup>研究结论大致相同。但该方法的长期治疗效果尚需更多研究证实。

## 2 物理屏障支持法

### 2.1 宫内节育器

TCRA 术后单独放置宫内节育器(intrauterine device, IUD)保持宫腔内间隙,预防再粘连效果仍有争议,多联合人工周期治疗促进内膜生长。吴丽珠等<sup>[12]</sup>一组随机对照研究发现 TCRA 术后放置 IUD + 雌孕激素序贯人工周期疗法治疗有效率显著优于单独放置 IUD,术后 1 年妊娠率略高于后者。IUD 通常于术后 3 月取出,对无生育要求、无不良反应者可长期放置。但其面积有限,无法完全彻底隔离宫腔侧壁及宫角,同时其对人体为异物可能引起慢性炎症反应,增加感染及再粘连风险,若出现嵌顿则增加取 IUD 时内膜甚至子宫损伤风险。

Tu Chunhua 等<sup>[13]</sup>报道了一种新型 IUD,由一个轻框架和一层膜组成。其中轻框架包括雌激素释放系统和细胞因子释放系统,加快内膜的修复及再生,在保留宫腔生理结构同时尽量恢复内膜功能。该新型 IUD 可提供最低效率剂量雌激素,在不经血液流动的情况下,直接进入子宫内膜,有效减少普通雌激素类不良反应,且不受患者依从性影响。但目前尚需更多临床实验与研究证明其在预防 IUA 及提高妊娠率方面的有效性。

### 2.2 球囊支撑法

包括传统的 Foley、三角球囊及新兴的球囊子宫支架。前者是目前临床较为普及的防粘连方法,可均匀撑开子宫侧壁,起屏障和支架作用,为子宫内膜修复争取时间。有研究表明 IUA 术后宫腔放置 Foley 球囊组在临床治愈率、月经恢复率及复发率方面的表现均优于 IUD 组<sup>[14]</sup>。但须注意合理调整注水量及放置时间,防止子宫内膜缺血性损伤及宫内感染。有学者认为中重度 IUA 在 TCRA 术后延长放置 Foley 导尿管 4 周可有效预防再粘连发生<sup>[15]</sup>。但为避免发生上行感染,临床上术后放置时间一般不超过 1 周,且放置期间多同时进行抗炎治疗。

子宫球囊支架是一种新兴支撑材料,形态设计与子宫正常生理相符,屏障面积大,能充分分离宫腔边缘,使子宫内膜沿球囊表面修复、增殖,减少术后再粘连。尉敏龄等<sup>[16]</sup>认为在置入宫腔支架时注入一定量生理盐水可确保宫腔四周受力均匀,避免某一接触面过度压迫导致子宫内膜缺血性损伤,减少周围型粘连发生。大量的研究表明子宫球囊支架预防 TCRA 术后再粘连疗效优于 IUD,但在中重度 IUA 时与球囊尿管相比优势尚不明显<sup>[17]</sup>。

### 2.3 反复宫腔镜检

有报道称 TCRA 术后第 5 d 行宫腔镜检即有新生疏松粘连带形成<sup>[18]</sup>。TCRA 术后 1 月创伤修复、瘢痕形成,2~3 月达到相对稳定状态。因此尽早宫腔镜检可发现早期复发灶,评估和分解新形成的粘连,维持生理宫腔形态,为子宫内膜的修复再生争取时间。最新的美国妇科腹腔镜协会(American Association of Gynecological Laparoscopists, AAGL)<sup>[19]</sup>报告表明外科手术干预后对宫

腔的再次评估是非常有意义的,通常在手术后2~3个月月经周期,甚至在宫腔镜检后几周内即可进行。这与Robinson JK等<sup>[20]</sup>研究结果大致相同,其推荐在TCRA术后1~3周反复行宫腔镜检分离粘连,直至无复发,平均手术次数2~3次,但需综合考量患者经济条件及依从性。

#### 2.4 扩宫术

该技术适用于引流、缓解IUA引起的宫腔积血、积液。针对IUA进行时,仅对病情较轻者有效,无法分离广泛或结缔组织性粘连,且再粘连率高<sup>[21]</sup>。有研究称,定期扩宫可预防肌性或结缔组织性再粘连,疗效优于IUD,在粘连尚未形成或刚形成时效果最佳<sup>[22]</sup>。但因其为盲视操作,无法直观判断,容易损伤周围正常内膜,且有穿孔风险,临床应用较少。

#### 2.5 可吸收医用膜

防粘连膜具备良好的生物相容性,代谢产物二氧化碳及水对人体无毒副作用。通过膜的隔离作用将易粘连组织界面分开,黏附于宫腔创面,待组织愈合后被排出。完全降解吸收时间约为1~3月,在宫腔瘢痕形成前起到良好的物理屏障作用<sup>[23]</sup>。余延晓等<sup>[24]</sup>研究发现在重度IUA患者TCRA术后放置Foley球囊72h更换为IUD或可吸收医用膜,可在减轻患者痛苦同时降低上行感染发生率,大大提高患者依从性。但其无法单独使用,需搭配节育器,且防粘连效果易受宫腔积血、积液量影响。

### 3 生物屏障隔离法

代表药物包括透明质酸钠、几丁糖、羧甲基壳聚糖等,本质为高分子多糖体材料,能同时起到液体屏障、抑制炎性创面渗出及胶原纤维增生作用<sup>[25]</sup>,降低IUA术后再粘连率。

#### 3.1 透明质酸钠

凝胶材质可较好附着于宫腔创面,促进组织再生修复,降低宫腔再粘连概率。但在临床实践中,药物容易经宫颈口外溢,减少作用时间,降低疗效。王春风等<sup>[26]</sup>将62例TCRA术后患者分为两组,对照组采用IUD治疗,研究组为IUD+球囊+宫腔注入透明质酸钠治疗。术后随访3月,后者月经改善率及宫腔恢复情况均优于前者。众多研究得出采用宫内放置球囊管,同时宫腔加注透明质酸钠的改良方法进行治疗,可显著延长透明质酸钠在宫内的停留时间,于宫腔创面形成物理、生物的双重屏障,疗效更佳。

#### 3.2 医用几丁糖

几丁糖组织相容性好,无免疫原性,在人体内可降解和吸收,具有选择性促上皮细胞生长,促进组织修复、抑制瘢痕形成、同时抑菌抗感染的作用。放置于宫腔内可与宫壁及宫角充分接触,预防宫腔再次粘连。董慧等<sup>[27]</sup>对68例重度IUA术后患者分组研究得出球囊联合几丁糖组在总有效率、复发率、腹痛缓解率方面表现均优于单独运用球囊组。

目前临床运用透明质酸钠或几丁糖预防IUA术后再粘连时多联合IUD或球囊<sup>[28]</sup>,其单独使用时疗效尚不理想。

### 4 抗感染治疗

TCRA术后3~5d是炎症反应的活跃期。临床上多在术后经验性抗炎治疗5~7d,以期减少炎性渗出、降低宫内感染及IUA发生率。但美国妇产科学会不推荐宫腔镜手术患者常规使用抗生素<sup>[29]</sup>。同时Nappi L等<sup>[30]</sup>的一项随机双盲对照试验表明TCRA术后运用抗生素组与生理盐水对照组相比感染率无明显差异。针对IUA围手术期抗生素的使用目前尚无统一标准,建议结合临床实际合理运用。

### 5 细胞移植——干细胞治疗

Gargett CE等<sup>[31]</sup>一项研究提出子宫内膜干细胞存在于子宫内膜功能层及基底层,一同参与月经后子宫内膜的修复再生,其机制可能在于补偿子宫内膜的愈合缺损。目前研究中最常用的干细胞来源为骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),最新IUA指南<sup>[19]</sup>也肯定了BMSCs治疗在IUA疾病研究中的重要性。已有学者通过动物实验证实人羊膜间充质细胞移植可促进IUA模型大鼠子宫内膜损伤的修复再生<sup>[32]</sup>。Alawadhi F等<sup>[33]</sup>研究表明雄鼠来源的BMSCs可在雌鼠体内增殖、分化成子宫内膜,同时在后期显著提高雌鼠妊娠率。Kilic S等<sup>[34]</sup>报道干细胞与雌激素联合应用可在IUA治疗中高效诱导子宫内膜再生。依靠目前的实验研究我们推测将干细胞移植至宫腔促进子宫内膜的修复再生是具有可行性的。但因缺乏大样本的临床研究,目前尚处于探索阶段。

### 6 其他方法

包括运用小剂量阿司匹林改善局部血液循环,促进内膜发育<sup>[35]</sup>;生长激素提高卵巢对促性腺激素敏感性,改善内膜微环境,增加受孕率<sup>[36]</sup>;中药补肾活血化瘀,促进循环,减退炎性反应,在一定程度上调节性腺轴,促进内膜增生等<sup>[37]</sup>。远期疗效有待证实。

### 7 结语

临床上TCRA术后多运用综合方法预防IUA,如雌激素+IUD、雌激素+球囊、雌激素+IUD+球囊+透明质酸钠/几丁糖等。但各种方法均有其局限性,从源头上防止IUA的发生非常重要。针对患者应立足于加强计划生育及避孕意识宣传,降低人工流产率。对于医者应提升专项技术水平,刮宫操作时小心轻柔,避免损伤内膜基底层,造成IUA的发生。现今临床防止IUA术后再粘连方法众多,但研究热点已不再是反复地分离粘连,而是逐渐转向子宫内膜再生机制及宫内防粘连器材及制剂改进方向。

## 【参考文献】

- [1] Amer MI, Abd - El - Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2006, 32(6): 559 - 566.
- [2] YU Dan, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome——one century later [J]. Fertil Steril, 2008, 89(4): 759 - 779.
- [3] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae [J]. J Mini Invasive Gynecol, 2010, 17(1): 1 - 7.
- [4] 陈芳,段华,张颖,等. 不同水平雌激素在宫腔粘连形成中的作用及相关机制 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(12): 917 - 920.
- [5] 黄琴,吴闽君. 不同剂量戊酸雌二醇用于中、重度宫腔粘连术后辅助治疗的价值评价 [J]. 当代医学, 2016, 23(18): 128 - 129.
- [6] Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea [J]. Fertil Steril, 2012, 97(1): 160 - 164.
- [7] 明芳,陈广莉,戴如星. 雌激素联合阿司匹林预处理在重度宫腔粘连手术中的效果分析 [J]. 微创医学, 2018, 13(5): 672 - 673.
- [8] Parolini O, Caruso M. Review: preclinical studies on placenta - derived cells and amniotic membrane; an update [J]. Placenta, 2011, 32(B): S 186 - S 195.
- [9] Miki T, Lehmann T, Cai HB, et al. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells [J]. Stem Cells, 2005, 23(10): 1549 - 1559.
- [10] 刘丹,哈春芳,徐泽荣,等. 羊膜球囊在宫腔粘连电切术后的临床应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(10): 780 - 784.
- [11] Amer MI, Abd - El - Maeboud KH, Abdelfatah I, et al. Human amnion as a temporary biologic barrier after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: pilot study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(5): 605 - 611.
- [12] 吴丽珠. 宫腔镜宫腔粘连分离术后放置宫内节育器联合雌 - 孕激素序贯疗法辅助治疗 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(20): 92 - 94.
- [13] TU Chun - hua, YANG Xiao - li, QIN Xiao - yun, et al. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device [J]. Med Hypotheses, 2013, 81(3): 394 - 396.
- [14] 陈燕斐,孙广范,林霞,等. Foley 球囊在预防宫腔粘连电切术后再次粘连的临床研究 [J]. 临床医学工程, 2017, 24(2): 199 - 200.
- [15] 丁易铃,张月香,卢清,等. 球囊导尿管延长放置在预防中、重度宫腔粘连术后再粘连中的应用 [J]. 交通医学, 2018, 32(5): 485 - 487.
- [16] 尉敏龄,林小娜,周枫,等. 子宫球囊支架预防宫腔粘连的安全性和患者接受度评价 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(39): 3095 - 3097.
- [17] 陈凤丹,吕杰强,秦洁. 中重度宫腔粘连分离术后宫腔放置子宫球囊支架及放置导尿管预防再粘连的临床疗效观察 [J]. 临床科研分析, 2018, 31(12): 1804 - 1806.
- [18] 陈媛媛,孟跃进,顾晓荔,等. 重度宫腔粘连分离术后两种辅助治疗方法的效果分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(14): 2281 - 2283.
- [19] Abbott JA, Mumro MG, Singh SS, et al. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European society of gynaecological endoscopy (ESGE) [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(5): 695 - 705.
- [20] Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions ( Asherman ' s syndrome) [J]. Fertil Steril, 2008, 90(2): 409 - 414.
- [21] 潘赢政,池余刚. 宫腔粘连分离术后的治疗进展 [J]. 山东医药, 2014, 54(23): 92 - 93, 97.
- [22] 谭建媛,王志毅,杨树环. 宫腔粘连术后两种预防方案效果比较 [J]. 华西医学, 2008, 23(3): 580 - 581.
- [23] 黄玥,张蔚,王勇,等. 中重度宫腔粘连分离术后预防宫腔再粘连的临床效果观察 [J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(8): 583 - 585.
- [24] 余延晓,王宝金,任琛琛,等. 可吸收医用膜在重度宫腔粘连中的应用分析 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(26): 88 - 90, 93.
- [25] 肖松舒,万亚军,邹放军,等. 自交联透明质酸钠凝胶预防中重度宫腔粘连分离手术后再粘连的前瞻性、随机、阴性对照临床研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 32 - 36.
- [26] 王春风,胡昱,胡美旭,等. 宫腔镜术后球囊导尿管联合透明质酸钠综合治疗重度宫腔粘连的疗效分析 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(33): 128 - 129.
- [27] 董慧,何兵. 球囊联合几丁糖在重度宫腔粘连分离术后预防再粘连的临床观察 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(14): 2278 - 2280.
- [28] 谭海平. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后两种预防粘连方法效果比较 [J]. 医学临床研究, 2010, 27(6): 1121 - 1123.
- [29] ACOG Committee on Practice Bulletins - Gynecology. ACOG practice bulletin No. 104. antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures [J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(5): 1180 - 1189.
- [30] Nappi L, Di Spiezo Sardo A, Spinelli M, et al. A multicenter, double - blind, randomized, placebo - controlled study to assess whether antibiotic administration should be recommended during office operative hysteroscopy [J]. Reprod Sci, 2013, 20(7): 755 - 761.
- [31] Gargett CE, Ye L. Endometrial Reconstruction from stem cells [J]. Fertil Steril, 2012, 98(1): 11 - 20.
- [32] GAN L, DUAN H, XU Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions [J]. Cytotherapy, 2017, 19(5): 603 - 616.
- [33] Alawadhi F, DU Hongling, Cakmak H, et al. Bone Marrow - Derived stem cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman ' s syndrome [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e 96662.
- [34] Kilic S, Yuksel B, Pinarli F, et al. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model [J]. Assist Reprod Genet, 2014, 31(8): 975 - 982.
- [35] CHEN Yuqing, CHANG Yajie, YAO Shuzhong. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(7): 1343 - 1350.
- [36] Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged > 40 years by ovarian co - stimulation with growth hormone [J]. Human Reproduction, 2005, 20(9): 2536 - 2541.
- [37] 余世强,吴文清,李江,等. 通络补肾法合人工周期防治重度宫腔粘连术后再粘连临床研究 [J]. 新中医, 2011, 43(11): 46 - 47.