

生殖外科术后粘连高危患者的识别与手术处理

关菁*, 郑兴邦

基金项目:北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-16)

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院妇产科

作者简介:关菁,主任医师,主要研究方向为生殖内分泌、保留及恢复内生殖系统的生殖功能,将显微外科技术与腹腔镜技术结合,重点从事腹腔镜下保留和恢复女性生育功能的精细手术,最大限度地保留女性子宫、卵巢及输卵管,改善、恢复自然生育的能力。国际生殖外科与输卵管协会成员暨中国区代表,中华医学会北京腹腔镜分会常委,中国性医学学会生殖医学分会副主任委员,生殖外科学组组长,中国整形美容协会妇产科分会常务理事,国家企业产业管理协会妇幼健康分会理事,生殖外科与输卵管学组组长,中国医疗保健国际交流促进会常务委员,北京中医药学会常务委员。目前已形成比较完整的不孕症手术治疗的学科体系。年平均宫腹腔镜手术千余台。主编、参编腹腔镜手术书籍 5 部,发表国内外专业论文数十篇。

* 通讯作者, E-mail: guanjing6302@yeah.net

【关键词】 不孕症; 生殖外科; 粘连

【中图分类号】R 619 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-005-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.02

粘连是由于手术组织损伤、感染、缺血、异物造成的异常纤维组织形成,是盆腹腔手术最常见的并发症。70%~95% 妇科手术会发生术后粘连^[1],但它的严重性却一直被低估或忽略。粘连可导致如下后果:①粘连是造成小肠梗阻的首要原因,约占 40%^[2];②影响输卵管的拾卵运输功能和卵巢排卵,是 25%~30% 不孕症患者的病因;③粘连使得下次手术操作更为复杂困难,导致不必要的脏器损伤和住院时间延长;④粘连可能与慢性盆腔痛有关,粘连相关的疾病也给卫生医疗资源带来相当大的负担。生殖外科是以妇产科学为基础、以保留生育功能、改善辅助生育结局为目的的微创外科技术,是不孕症治疗过程中的重要部分和辅助生殖技术中不可或缺的补充与完善。生殖外科手术如果不能在术前识别粘连高危因素和术中执行防止粘连的手术原则,将会导致粘连复发或者新粘连形成,那么生殖外科手术就失去了恢复并促进生育能力的治疗意义,可能反而会对生育力造成更大的损害,比如卵巢功能损害、输卵管积水的发生和术后输卵管妊娠等。因此本文从识别高危粘连患者、执行防粘连的手术原则及术中的特殊处理等方面展开讨论,以供生殖外科临床工作者借鉴和参考。

1 粘连高危因素的识别和处理

1.1 手术方式和手术类型

腹腔镜微创手术正在逐步取代传统的开腹手术,但

对比开腹手术,腹腔镜手术能否减少术后粘连仍有争议。腹腔镜减少组织暴露于空气和异物污染(纱布纤维、手套粉末等)中的机会,还可减轻远处器官的操作如肠管的牵拉,减少了间皮细胞的机械损伤和局部缺血,因而可以减少术野远处粘连的形成。同时腹腔镜图像放大有利于轻柔操作和切割,从而减轻了组织损伤。但腹腔镜手术中的气腹会使腹膜干燥,影响腹膜血液灌注造成间皮细胞缺氧,从而产生促进粘连的活性氧物质,粘连风险会随着气腹时间和压力的增加而增加。此外,腹腔镜手术对术者技术要求较高,比如能否熟练掌握组织的切除与缝合、是否可以避免过多应用电操作等。这种技术层面的高要求可能会导致不同术者的手术结局大不相同,有时甚至导致手术时间延长、镜下组织损伤等更为严重的后果。一项对苏格兰的妇科手术数据进行分析后发现,15 197 例腹腔镜手术的患者因粘连再次入院的风险和开腹手术组(8 849 例)相当。唯一例外的是腹腔镜绝育术,其术后粘连的风险很小(0.2%)。而在约占妇科手术>40%的高风险手术(腹腔镜粘连松解和囊肿抽吸)和中等风险手术中,腹腔镜术后因粘连而导致的住院率(分别为 1/80 和 1/70)比传统的开腹手术高(1/170)^[3]。因此目前还没有足够证据表明,使用微创技术可减小粘连的范围和严重程度。

生殖外科领域容易导致术后粘连的手术类型包括

子宫内膜异位症手术(尤其是Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症)、子宫肌瘤和子宫腺肌瘤手术、重度盆腔粘连手术、二次手术等。

1.2 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是导致术后粘连的高危因素。其涉及局部的炎症过程,病灶的种植、出血、纤维化都会导致瘢痕形成。因此对于初次子宫内膜异位症手术,尽管巧克力样囊肿不大,但妇科检查发现子宫极度后倾后屈时应该高度警惕盆腔可能存在严重粘连。子宫内膜异位症患者行生殖外科手术要格外注意手术技巧和术后预防粘连措施的运用,这是患者术后能否保留生育能力的关键。

1.3 糖尿病

糖尿病患者由于局部缺氧、活性氧损伤、神经损害以及成纤维细胞功能障碍等原因导致粘连的易感性。基于上述考虑,对于糖尿病合并不孕症的患者,术前必须充分评估,同时通过术中的二次评估制定出最适合患者的处理方案。

1.4 遗传因素

研究表明遗传因素也会影响粘连的形成。比如编码炎性因子白介素 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RN)基因,其突变的等位基因称为 IL-1RN*2。突变的等位基因携带者有较高的粘连风险^[4]。另一项研究探讨了小儿肠粘连梗阻与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)亚型的关系,HLA系统与人类的免疫系统功能有关。研究发现 HLA 亚型 A 24 和 DR1 携带者与肠粘连相关^[5]。还有研究采用基因芯片技术比较了粘连组织和正常腹膜的基因表达,发现 173 个基因在粘连组织中高表达而 11 个基因低表达。高表达的基因多与炎症反应、细胞黏附、细胞趋化、血管生成、抗凋亡等病理生理相关,而低表达基因主要参与细胞凋亡、氧化应激等病理生理过程^[6]。

从上述研究可知,带有不良粘连遗传基因的患者很可能在手术后更易导致粘连形成。但初次手术时,术者却无从得知患者是否带有这样的不良基因。因此,这就需要生殖外科医生具有从盆腔特征中发现患者是否具有粘连的特质。而这些可能含有不良粘连基因的患者的盆腔状态确实不同于正常患者。比如,两个相邻组织间形成的粘连表现为致密融合状,而不是组织之间借助纤维粘连膜相连。后者在粘连分离后两个独立器官的表面仍有大量浆膜面附着,自身可以形成良好的腹膜化作用防止粘连发生。但致密融合粘连分离后,两个器官表面会存有大面积的粗糙创面,这种粗糙面正是形成再次粘连的易感因素。在手术中准确识别这类患者是生殖外科医生应该具备的一项特殊技能,也是防止术后输卵管积水复发和降低输卵管妊娠发生率的主要保证。

1.5 肥胖

肥胖者炎症细胞因子水平高于正常对照。肥胖导

致凝血-纤溶功能受损相关。体质量指数(body mass index, BMI)和腰围/臀围比(waist-to-hip ratio, WHR)增加会导致纤溶活性下降,纤维蛋白原水平增加,易形成纤维蛋白沉积,因此增加了粘连易感性^[7]。

1.6 生活方式

吸烟除了抑制纤溶活性外,还可导致血管收缩,组织血供灌注受损,从而诱发粘连形成。酒精依赖的患者,因肝脏功能的受损,体内凝血系统的改变也可能导致粘连的易感性。

对于以上具有高危因素的患者,我们强调要进行术前筛查和医患沟通,术中识别和防粘连处理,术后加强随访。比如对于考虑严重粘连子宫内膜异位症患者,术前充分肠道准备,提前3d缓泻剂处理,保证手术中不会因肠管的蠕动而被干扰。而对于既往子宫内膜异位症手术的患者,术前充分评估卵巢功能,因为很可能在此次手术后出现不可逆转的卵巢功能减退。特别警惕脏器损伤的可能性,比如直结肠、输尿管甚至膀胱的损伤,术前做好充分的沟通,选择好手术日期,请相关科室协同进行手术处理,及时修复损伤。所有粘连高危患者术前充分被告知术中需切除输卵管、脏器损伤的可能性以及术后盆腔粘连的风险,降低患者不恰当的手术期望。对于吸烟的患者,建议戒烟3个月左右再进行手术。术中根据粘连类型再次评估粘连风险,并再次修订手术方案。比如对于合并糖尿病的输卵管损伤或子宫内膜异位症严重盆腔粘连的患者,在手术中评估输卵管去留时应非常慎重,不恰当保留的输卵管很可能因为术后粘连导致输卵管积水复发甚至输卵管妊娠发生。术中应该常规使用预防粘连处理,如 Interceed 等。术后加强随访。对于粘连高危人群,可适当缩短术后尝试自然妊娠时间或建议患者直接考虑辅助生殖技术。一旦自然妊娠需要密切监测,警惕输卵管妊娠的发生。

2 预防术后粘连的手术原则

上世纪70年代,Swolin和Gomel等^[8-9]就提出了生殖外科的手术原则,这些原则对于预防腹腔镜下的显微外科手术粘连依然有效。一般来说,导致术后粘连的原因应该有两个方面,一是上面讨论过的患者自身因素;二是术者的防粘连理念与手术技巧。只有将这二者有机地结合起来,才有可能让一台生殖外科手术最大限度地避免术后粘连的形成。以下在手术技巧层面探讨如何防止术后粘连的发生。

2.1 轻柔操作,避免能量设备的过度使用

建议显微手术钳的直径小于1mm,最好使用无损伤抓钳。避免抓钳滑脱,缓慢移动以减少施加在组织上的机械应力。减少盲目过度的电凝止血,以限制电外科器械引起的热量横向扩散造成的伤害。在腹腔镜下对组织进行切割时,特别是切割输卵管伞端黏膜组织时,这一点尤为重要。为了减轻电切对周围组织的横向伤

害,建议由助手协助术者拉紧需切割的组织,使组织在半切割半牵拉状态下完成分离的目的,使得电刀在被切割组织表面停留的时间和强度都最大限度地缩小,组织表面不会有过多的瘢痕结痂形成,也避免了日后修复时瘢痕的形成。

2.2 保持手术视野的湿润

传统的开腹手术由于视野较大,导致组织水分蒸发而缺水干燥,从而导致粘连形成。封闭式的腹腔镜手术用二氧化碳作为气腹且当高腹腔流速时,二氧化碳作为干燥剂对腹膜间细胞的损伤仍是造成术后粘连的因素。因此,术中需要用电解质溶液不断灌注冲刷视野,保持盆腹腔处于湿润状态。同时,为了尽量缩短手术时间,还要求术者技巧娴熟。

2.3 避免异物

应尽量减少异物进入腹腔,以防止不必要的损伤和炎性反应。比如外科手套的粉末会沉积在腹腔内,导致粘连形成。腹腔镜下手术镜下的缝合也可能导致粘连形成。所有可吸收的缝线材料均有不同程度的致粘连作用,但质量好的、惰性的可吸收缝线,术后缝线吸收过程中粘连较少。而单股的不可吸收线则可以更少地引发术后粘连。但不可吸收线也有其缺点,如镜下不好控制、易折损,而且不可吸收线会永远作为异物存留在缝合组织表面。对于输卵管手术来说,当缝合穿透管腔进入黏膜面并永久存留时,是否可能影响胚胎运输并最终导致异位妊娠尚不清楚。因此输卵管管腔缝合时应尽量避免穿透黏膜层,如果管腔过细无法避免则建议用高质量的可吸收线代替。应避免腹腔镜手术网片类产品过度使用,因为在体外试验中,网片类组织也是造成粘连的因素。

2.4 严密止血

止血不充分会导致组织缺血引发粘连,血凝块的存在也会诱发粘连形成,因此需要确切止血,最好使用精细的凝固钳并尽量减少电凝时间。在分离盆腔比较致密的粘连时,应该在分离的每一步都做好止血处理,最好是点对点小范围使用电凝或激光止血,否则当满视野多处渗血时,术者容易盲目使用大面积电凝止血,导致电凝创面巨大。如果出血点位于卵巢表面,则可能造成卵巢皮质的干燥损伤,导致术后窦卵泡数量急剧下降甚至导致卵巢早衰。这里特别强调,在术中发现卵巢表面有即将破裂的血体时,要尽量避免触碰导致出血。一旦出血发生,不可单纯电凝止血,因为新鲜血体的出血很难电凝止住,即便表面似乎已经血止,但仔细观察可发现血体表面仍会有缓慢地渗血。如果将此种状态的卵巢放入盆腔任其自然止血,卵巢表面的电凝产物加之出血即可成为术后粘连的“温床”。所以卵巢血体破裂时应剥除血体后缝合卵巢创面,充分对合白膜,这样可以最大限度预防电凝对卵巢的损伤和卵巢持续渗血造成的粘连形成。

2.5 不同类型生殖外科手术预防粘连的措施

不同种类的生殖外科手术,其防粘连的措施各有不同。但对于原本存在的广泛而紧密的粘连组织进行分离时,应尽量移除所有粘连纤维组织。对于输卵管表面、阔韧带前后叶表面的创面,应尽可能用周边可用的浆膜做覆盖创面的腹膜化处理。为了达到尽量腹膜化的效果,生殖外科医生应熟练掌握 5/0 甚至 6/0 缝合材料修复组织所需的技巧。在缝合过程中还应避免过度缝合、抽线过紧等导致组织缺血发生。手术结束时,以大量电解质溶液反复仔细冲洗腹膜腔,清除所有血液、碎屑和坏死组织直至冲洗液无色为止。以下分别讨论各个盆腔器官的防粘连处理方式。

2.5.1 输卵管积水整形手术 打开积水伞端外翻缝合后,应仔细审查新生伞端表面是否存在没有浆膜或黏膜覆盖的区域,一旦发现瘢痕暴露,需要缝合覆盖。在此过程中应尽量将外翻的伞端黏膜压迫浆膜,避免浆膜面回缩侵袭黏膜面使积水复发及粘连形成。

2.5.2 子宫内膜异位症 肉眼可见的子宫内膜异位病灶、结节应尽量予以凝固、气化、切除。囊肿创面尽量远离输卵管,最大限度防止术后粘连输卵管影响其蠕动功能。

2.5.3 子宫肌瘤与腺肌瘤剥除术 子宫肌瘤或腺肌瘤剥除后,尽量不用或少用电凝止血,因为大面积的止血会造成肌纤维坏死甚至出现窦道。剥除后的创面分层兜底止血缝合,缝合的每一针都应该仔细检查是否真正起到了止血的目的。充分对合子宫浆膜面,使创面腹膜化,尤其是后壁肌瘤更要做好防粘连处理。防止创面与输卵管卵巢直接或间接粘连。

2.6 遵守外科无菌操作原则,适当使用抗生素

3 预防术后粘连的药物

目前没有循证学证据支持类固醇激素(全身、腹腔内和术后通液)、盆腹腔内灌注肝素、水合悬浮剂(晶体溶液、艾考糊精和葡聚糖)能够预防粘连的作用。而透明质酸凝胶、基于聚乙二醇前体的衍生凝胶和固体屏障可以降低术后粘连的发生率和严重程度。

3.1 凝胶类制剂

凝胶类制剂包含透明质酸衍生物和聚乙二醇前体两种类型。一项荟萃分析表明与对照组相比,透明质酸衍生物组粘连率大幅度降低,粘连评分也显著下降,但目前没有证据支持其使用可改善盆腔痛和提高术后妊娠率^[10]。SPRAYGEL 是一种基于聚乙二醇前体的液体制剂,应用后数秒内可在靶组织形成凝胶屏障。纳入 3 个腹腔镜妇科手术随机对照试验的 Meta 分析发现该药物能显著减少术后粘连的形成^[11]。

3.2 固体屏障制剂

有多种固体屏障用于临床,国内较常用的是 Interceed,它是一种氧化再生纤维素,无需缝合,且容易

吸收。应用后 8 h 内形成一层保护膜,并且在 2 周内吸收。使用时应保证止血充分,否则混入血液后可能导致纤维蛋白的沉积并诱发粘连的形成。在纳入多个随机对照试验的 Meta 分析中,使用 Interceed 组开腹和腹腔镜术后的复发粘连率和新发粘连率均明显降低,但目前没有证据支持其使用可改善盆腔痛和提高术后妊娠率^[12]。

综上所述,粘连是盆腹腔手术最常见的术后并发症,处理并预防粘连是生殖外科的要旨之一。因此识别高危粘连患者、做好术前知情同意、贯彻微创外科手术原则、提高手术技巧和适时应用防粘连材料是预防术后粘连的关键,是每位生殖外科医生的基本素质。期望随着科学的进步,能够进一步明确粘连发生的病理生理机制,识别更多导致粘连形成的遗传基因因素,并开发出基因芯片,在临床推广。针对粘连发生过程中非常重要的氧化应激和纤维蛋白形成等机制,开发出靶向药物降低氧化应激或者促进纤维蛋白降解,并开发出更多可生物降解的物理屏障。同时有好的临床试验能够评估使用防粘连制剂对于提高术后妊娠率的影响,以促进生殖医学的发展。

【参考文献】

- [1] Torres-De La Roche LA, Campo R, Devassy R, et al. Adhesions and anti-adhesion systems highlights [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2019, 11(2): 137-149.
- [2] Adrian W O, Stephan R M. Early postoperative small bowel obstruction: A review [J]. *The American Journal of Surgery*, 2020, 219(3): 535-539.
- [3] Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Surgical and Clinical Research (SCAR) Group. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an

epidemiological study of 24 046 patients [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(8): 1877-1885.

- [4] Wieser F, Tempfer C, Schneeberger C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism in women with peritoneal adhesions [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 109(11): 1298-1300.
- [5] Ergun e, Celayir S, Eroğlu E, et al. The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesions in childhood: preliminary report [J]. *Pediatric Surgery International*, 2000, 16(5/6): 374-376.
- [6] Ambler D R, Alicia M G, Jennifer S G, et al. Microarray expression profiling in adhesion and normal peritoneal tissues [J]. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(5): 1158-1164. e 4.
- [7] Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, et al. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(1): 271-279.
- [8] Swolin K. Contribution to the surgical treatment of female sterility. Experimental and clinical studies [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1967, 46(Suppl 14): 1-20.
- [9] Victor G, Philippe R K. Microsurgical principles and postoperative adhesions: lessons from the past [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(5): 1025-1031.
- [10] Ahmad G, Mackie F L, David A I, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(7): CD001298.
- [11] Kumar S, Wong P F, Leaper D J. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(1): CD005080.
- [12] Ahmad G, Kim K, Thompson M, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 3(3): CD000475.

(收稿日期:2020-04-22 编辑:吕永胜)

(上接第 4 页)

- [12] DeLancey JO. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016, 28(5): 420-429.
- [13] Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques [J]. *International Urogynecology Journal*, 2018, 29(3): 327-338.
- [14] Li Z, Xu T, Zhang Lei, et al. Prevalence, potential risk factors, and symptomatic bother of lower urinary tract symptoms during and after pregnancy [J]. *Lower Urinary Tract Symptoms*, 2019, 11(4): 217-223.
- [15] Pierson C A. Strengthening the pelvic floor with Kegel exercises [J]. *International Urogynecology Journal*, 1990, 1(1): 59-61.
- [16] Dumoulin C, Hay-Smith J, Frawley H, et al. 2014 consensus

statement on improving pelvic floor muscle training adherence: International Continence Society 2011 State-of-the-Science Seminar [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2015, 34(7): 600-605.

- [17] Aguilar V C, White A B, Rogers R G. Updates on the diagnostic tools for evaluation of pelvic floor disorders [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2017, 29(6): 458-464.
- [18] Bertotto A, Schvartzman R, Uch A S, et al. Effect of electromyographic biofeedback as an add-on to pelvic floor muscle exercises on neuromuscular outcomes and quality of life in postmenopausal women with stress urinary incontinence: A randomized controlled trial [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017, 36(8): 2142-2147.

(收稿日期:2020-08-27 编辑:向晓莉)