

雌激素联合克龄蒙及阿司匹林预防中重度宫腔粘连分离术后复发效果分析

彭雪, 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: 彭雪, 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

【摘要】目的 探讨中重度宫腔粘连患者行宫腔粘连分离术后药物治疗预防复发的效果。**方法** 选取2017年1月至2019年1月在武汉大学人民医院就诊的中重度宫腔粘连患者120例, 患者均在宫腔镜下行宫腔粘连分离术, 采用随机数字表法将患者分为3组, A组为对照组, 未口服药物治疗; B组口服雌激素联合克龄蒙; C组口服雌激素、克龄蒙联合小剂量阿司匹林。连续口服3个周期, 服药3个周期结束后评估患者月经改善情况, 并再次行宫腔镜检查, 判断患者是否再次出现宫腔粘连及其粘连程度, 同时监测患者是否出现不良反应。**结果** 从月经改善状况来看, A组有效率(27.03%)低于B组(51.43%)和C组(76.47%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); A组与B组、B组与C组月经改善率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A组复发率(85.00%)高于B组(62.50%)和C组(35.00%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组之间复发的严重程度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。B组与C组患者出现不良反应较少, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 中重度宫腔粘连术后患者应口服药物治疗降低复发率, 口服雌激素联合克龄蒙及阿司匹林可有效改善月经状况, 预防再粘连。

【关键词】 宫腔粘连分离术; 雌激素; 克龄蒙; 阿司匹林

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2020)11-082-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.22

Effects of estrogen combined with climen and aspirin to prevent recurrence of intrauterine adhesions after hysteroscopy

PENG Xue, LUO Ruoyu*

Department of Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: luory1018@126.com

【Abstract】Objective To explore the effect of drug therapy in the prevention of adhesion reformation after transcervical resection of adhesions (TCRA) for moderate to severe intrauterine adhesions (IUA). **Methods** 120 patients with moderate to severe IUA in Renmin Hospital of Wuhan University from January 2017 to January 2019 were selected. All patients underwent TCRA and were divided into 3 groups according to random number table method. Group A was non-treated group. Group B was treated with estrogen and climen. Group C was treated with estrogen, climen and low dose of aspirin. After three menstrual cycles, the improvement of menstruation would be compared and hysteroscopy was performed again to determine whether the patients had intrauterine adhesions again and the extent of adhesions. The adverse reactions during treatment were monitored. **Results** From the perspective of menstrual improvement, the effective rate of group A (27.03%) was lower than that of group B (51.43%) and group C (76.47%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of menstrual improvement rate between group A and group B was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of menstrual improvement rate between group B and group C was statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate of group A (85.0%) was higher than that of group B (62.50%) and Group C

(35.00%), the differences were statistically significant($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the severity of recurrence between the groups ($P > 0.05$). Patients in group B and C had fewer adverse reactions, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Patients with moderate to severe IUA should be treated with oral medications to reduce the recurrence rate. Oral estrogen combined with clemetine and aspirin can effectively improve menstrual conditions and prevent re-adhesion.

[Key words]transversal resection of adhesion(TCRA);extrogen;clemen;aspirin

宫腔粘连是指子宫内膜基底层受损导致子宫腔、子宫峡部或宫颈出现粘连,临床多表现为月经量减少甚至闭经、痛经、不孕等^[1]。近年来随着宫腔操作次数的增多,宫腔粘连患者明显增多,中重度宫腔粘连严重影响患者生育功能,需积极治疗。宫腔粘连治疗原则包括恢复宫腔正常解剖形态,改善月经量,预防复发,提高妊娠率^[2]。宫腔粘连目前采取宫腔镜下宫腔粘连分离术,由于分离术后粘连组织易再次出现粘连,故需要在术后采取方法预防再次粘连。本研究主要探讨雌激素联合克龄蒙及阿司匹林预防中重度宫腔粘连宫腔镜下行宫腔粘连分离术后复发的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在武汉大学人民医院就诊的中重度宫腔粘连患者 120 例,采用随机数字表法将其分为 A、B、C 3 组,每组各 40 例,纳入标准:①患者均经宫腔镜检查为中重度宫腔粘连;②性激素检查无明显异常;③患者有月经量减少甚至闭经、痛经、不孕等症状;④所有患者经手术治疗均可见子宫腔形态,可见双侧输卵管开口处及子宫角部。排除标准:①患者患有严重心脑血管疾病;②肝肾功能异常;③对所服用的药物过敏;④过度肥胖;⑤动脉血栓病史;⑥宫腔内置入节育器者。3 组患者年龄、孕次、宫腔操作史及月经情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

1.2 方法

患者宫腔镜检查均发现中重度宫腔粘连,行宫腔粘连分离术,所有患者经手术治疗均可见子宫腔形态,可见双侧输卵管开口处及子宫角部。术毕上宫腔支撑管

(尿管球囊,待患者术后第一次月经来潮时取出),A 组为对照组,术后未口服药物治疗;B 组于术后第 1 d 开始口服雌激素(补佳乐 1 mg/片,1 片/d)联合克龄蒙(1 片/d),口服 21 d。待下次月经来潮第 5 d 再次按以上方法口服,周期性口服 3 个周期;C 组于术后第 1 d 开始口服雌激素(补佳乐 1 片/d)、克龄蒙(1 片/d)联合阿司匹林(100 mg/片,1 片/d),口服 21 d。待下次月经来潮第 5 d 再次按以上方法口服,周期性口服 3 个周期。

1.3 观察指标

用药 3 个周期后评估患者月经改善状况,并再次行宫腔镜检查,通过宫腔镜检查患者有无出现宫腔再次粘连。月经改善状况以患者月经量变化为评估标准:①治愈:患者月经量明显增多,恢复至原来状况;②好转:患者月经量增多,但仍未达到原来状况;③未愈:患者月经量无明显增多。患者治疗后有效 = 治愈 + 好转。通过宫腔镜直视评估患者是否再次出现宫腔粘连情况:①无复发:可见正常子宫腔形态,双侧输卵管开口处及双侧子宫角部;②复发:未见子宫正常形态,可见子宫腔内明显粘连带或输卵管开口处模糊。

1.4 宫腔粘连分类方法及宫腔镜治疗标准

宫腔粘连分类方法较多,国际上目前无统一标准。本研究采用的宫腔粘连分类标准如下:①轻度:可见正常宫腔形态,双侧输卵管开口处及子宫角部清晰可见,部分子宫壁见少许膜性粘连;②中度:可见宫腔形态改变,双侧输卵管开口处及子宫角部部分粘连,未见子宫肌性粘连;③重度:宫腔形态不规则或呈桶状,双侧输卵管开口处及子宫角部不可见,可见肌性粘连。宫腔镜治疗宫腔粘连主要是恢复正常解剖结构,可见子宫形态,双侧输卵管开口处及双侧子宫角部清晰可见。

表 1 3 组一般情况比较(例)

指标	A 组	B 组	C 组	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	32.13 \pm 4.88	33.00 \pm 4.92	32.85 \pm 4.70	0.374	0.689
孕次(次)				-	0.506
0	0	1	0		
1~2	10	6	7		
>2	30	33	33		
宫腔操作史(次)				-	0.606
0	0	1	0		
1~2	9	6	7		
>2	31	33	33		
月经情况				1.132	0.568
无症状	3	5	6		
有症状	37	35	34		

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析,计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者月经改善情况

C 组及 B 组有效率高于 A 组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 17.330, 4.506, P < 0.001, = 0.034$)。C 组月经改善率较 B 组高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.681, P = 0.030$),详见表 2。

2.2 3 组患者宫腔粘连复发情况

A 组治疗后复发率高于 B 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.230, P = 0.022$); B 组复发率高于 C 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.054, P = 0.014$),详见表 3。3 组患者宫腔粘连复发的严重程度比较,差异无统计学意义($Z = 0.381, P = 0.827$),详见表 4。

表 2 3 组月经改善情况比较(例)

分组	月经异常人数	治疗效果(例)		有效率(%)
		月经改善	月经无改善	
A 组	37	10	27	27.03
B 组	35	18	17	51.43
C 组	34	26	8	76.47

表 3 3 组宫腔粘连复发情况比较(例)

分组	例数	宫腔粘连复发情况(例)		复发率(%)
		无复发	复发	
A 组	40	6	34	85.00
B 组	40	15	25	62.50
C 组	40	26	14	35.00

表 4 3 组复发严重程度比较(例)

分组	轻度粘连	中度粘连	重度粘连
A 组	22	9	3
B 组	18	5	2
C 组	10	3	1

2.3 药物不良反应情况

B 组有 5 例患者出现胃肠道反应,6 例出现经期延长。C 组有 8 例患者出现胃肠道反应,3 例患者出现月经延长。所有患者均未出现肝肾功能异常、血栓栓塞等并发症,B、C 组患者用药后不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001, P > 0.05$)。

3 讨论

宫腔粘连于 1984 年首次发现,又称为 Asherman 综合征^[3]。目前认为其最主要的病因为宫腔操作所致的

子宫内膜基底层受损^[4],但宫腔内操作并不是唯一的病因,有研究认为宫腔内炎症是引起宫腔粘连的一大重要因素^[3]。随着国内人工流产率的提高及宫腔镜技术的普及,宫腔粘连发生率明显增高,可引起月经异常(经量减少、痛经等)、不孕、反复流产等症状,有些患者无明显症状,称为无症状宫腔粘连。中重度宫腔粘连多发生于生育年龄妇女,严重困扰患者生活及生殖健康,故需要积极有效的治疗。目前宫腔镜不仅是宫腔粘连诊断的金标准,同时宫腔镜下宫腔粘连分离术是其最有效的治疗方法^[5],但手术治疗仅恢复子宫腔解剖结构,同时粘连带松解会产生新的创伤,易再次形成纤维瘢痕,因此该术式治疗复发率高^[6]。同时当宫腔粘连位置位于子宫角部、子宫颈或累及范围大时易复发^[7],提示术后还需进一步治疗预防复发。共识中指出术后采取各种方法预防复发是有必要的,但目前关于此类多中心临床试验少,难以证明各种治疗措施的疗效。

目前临床上常用雌激素作为宫腔粘连术后促进子宫内膜修复的药物,李秀芳等^[8]研究中提出宫腔粘连的发生与雌激素受体的高表达有关。子宫内膜基底层受损引起血管修复障碍,雌激素、孕激素应答缺陷,同时子宫内膜组织包括子宫内膜上皮、腺体、血管及间质细胞缺乏对雌激素的足够反应,导致激素与受体蛋白的结合减少,无法发挥雌激素修复内膜的作用,因此可通过口服雌激素药物,使雌激素与其受体结合,以达到促进子宫内膜增生、修复,改善纤维粘连组织。同时雌激素可刺激血管生成,从而促进子宫内膜生长^[6]。但关于雌激素治疗宫腔粘连的最佳药物用量尚无统一标准^[9],有些研究报道大剂量雌激素可刺激子宫内膜生长,修复子宫内膜,宫腔粘连术后应用大剂量雌激素可显著改善月经情况,降低复发率^[10-11]。而王玲玲等^[12]研究认为对于重度宫腔粘连患者术后应适量应用雌激素,大剂量雌激素不仅无法增加子宫内膜厚度,改善临床疗效,同时大剂量雌激素会影响肝肾功能,引起水钠潴留和乳房胀痛等不良反应。目前一般根据临床具体情况及临床经验用药。

克龄蒙是戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片,含 11 片戊酸雌二醇片(2 mg/片)及 10 片雌二醇环丙孕酮片(2 mg 戊酸雌二醇,1 mg 醋酸环丙孕酮),通过建立人工周期常用于绝经相关的雌激素缺乏^[13]。研究证实雌孕激素序贯治疗不仅提供雌激素,同时在后半周期添加黄体酮,使子宫内膜由增殖期转化为分泌期,一方面防止子宫内膜过度增生,另一方面通过形成宫颈黏液栓,减少生殖道的上行感染,利于子宫内膜增长^[14]。将克龄蒙与雌激素联用,主要是为了适当提高雌激素用量。

阿司匹林属于非甾体类抗炎药物,可通过抑制环氧化酶阻止花生四烯酸转化为前列腺素,从而产生消炎镇痛的效果。同时阻止了花生四烯酸转化为血栓素 A₂,对血小板聚集有抑制作用,可改善血液循环。阿司匹林临床用途多样。多个研究认为阿司匹林用于宫腔粘连可改善各级子宫动脉血流灌注,降低子宫动脉搏动指数和阻力指数,增加血流供应,改善子宫内膜容受性,促进子宫内膜修复^[15-17]。(下转第 96 页)

娠;②对于非致死性畸形,应将围产儿预后及其利弊告知患者及家属,由其自行选择处理方式;③对于妊娠期可以治疗的胎儿畸形则建议其继续妊娠,并制定相应的治疗方案^[12]。Larsen 综合征系非致死性畸形,针对该患者,已向其及家属详细交代新生儿可能出现的近期及远期并发症,患者及家属商议后,结合自身家庭、经济等情况决定放弃妊娠,我们应该遵循患者利益第一、尊重患者自主选择权的原则满足患者的要求^[13]。

该患者系中孕期行胎儿系统超声时发现胎儿畸形,诊断时间早,诊断证据可靠,并完善脐带血细胞染色体核型检测未见明显异常,同时可排除其他具有类似临床表现的胎儿染色体异常疾病,结合现有情况可尽早给予患者明确的病情分析及建议。Larsen 综合征系非致死性畸形,有继续妊娠条件,应由患者决定是否终止妊娠。该患者及家属了解病情后决定终止妊娠,并遵循患者意愿未行尸检,最终针对该病例未能明确发病原因,但我们可以得出,Larsen 综合征早期发现、早期诊断的重要性,并结合患者的实际情况,给予患者明确的病情分析及建议,并尽可能取得对胎儿进行尸检及 DNA 检测的授权,以明确该病的发病原因。

【参考文献】

- [1] Patel N, Shamseldin HE, Sakati N, et al. GZF1 Mutations expand the Genetic Heterogeneity of Larsen Syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(5): 831-836.
- [2] Rochelson B, Petrikovsky B, Shmoys S. Prenatal diagnosis and

management of Larsen syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(5): 845-847.

- [3] Becker R, Wegner RD, Kunze J. Clinical variability of Larsen syndrome: diagnosis in a father after sonographic detection of a severely affected fetus [J]. *Clin Genet*, 2000, 57: 148-150.
- [4] Kulkarni ML, Mohammed Z, Kulkarni PM. Larsen Syndrome-Lethal Variety [J]. *Indian J Pediatr*, 2005, 72(12): 1053-1054.
- [5] 钱敏, 陈焰. 产前超声诊断 Larsen 综合征 [J]. *中国医学影像技术*, 2009, 9(25): 1651-1653.
- [6] Stephen Robertson. FLNB-Related Disorders [M]//GeneReviews™. PubMed, 1993.
- [7] Camacho Franco LA, Haces Garcia F, Galvan Lizarraga R, et al. Larsen syndrome clinical course and treatment of 22 cases [J]. *Acta Ortopedica Mexicana*, 2007, 21(1): 20-23.
- [8] Klein C, Bulaid Y, Deroussen F, et al. Congenital dislocation of the knee in a three-year-old-child with Larsen syndrome; Treatment with a hexapod-type external fixator [J]. *The Knee*, 2018, 25(5): 966-971.
- [9] Marques LHS, Martins DV, Juarez GL, et al. Otologic manifestations of Larsen Syndrome [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 101: 223-229.
- [10] 张伯峰, 李杰. Larsen 综合征 2 例 [J]. *河北医科大学学报*, 1997, (4): 99.
- [11] 王汉林, 焦振清, 王清和, 等. Larsen 综合征的诊断与治疗 [J]. *中华小儿外科杂志*, 1998, 19(2): 3-5.
- [12] 周启昌, 王小艳. 胎儿畸形产前诊断与干预的伦理学研究 [J]. *中国医学伦理学*, 2004, 17(4): 55-57.
- [13] 侯月敏, 乞艳华, 师蕊婷, 等. 一个多发畸形胎儿分娩病例引发的伦理思考 [J]. *中国医学伦理学*, 2019, 32(4): 489-492.

(收稿日期: 2020-08-12 编辑: 舒砚)

(上接第 84 页)

综上, 雌激素联合克龄蒙及阿司匹林预防中重度宫腔粘连宫腔镜术后复发有明显效果, 可为后续研究及临床用药提供思路。但因以上研究样本量偏少, 仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.
- [2] Abbott J A, Munro M G, Singh S S, et al. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, 24(5): 695-705.
- [3] 吴琼蔚, 谢晖亮, 马成斌, 等. 宫腔粘连 767 例临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5): 354-357.
- [4] Takai I U, Kwayabura A S, Ugwa E A, et al. A 10-year review of the clinical presentation and treatment outcome of Asherman's syndrome at a center with limited resources [J]. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 2015, 5(6): 442-446.
- [5] 于兰, 王薇. 宫腔粘连宫腔镜冷刀手术及术后管理 [J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(11): 810-812.
- [6] 祁鑫, 李晓冬. 雌激素在宫腔粘连中的应用及机制探讨 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(1): 60-64.
- [7] Yang J-H, Chen C-D, Chen S-U, et al. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123(4): 618-623.
- [8] 李秀芳, 徐志英. 雌激素和孕激素受体在宫腔粘连患者子宫内

膜组织中的表达及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5597-5599.

- [9] 池余刚. 宫腔粘连术后辅助治疗的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(2): 155-157.
- [10] 赵琳, 白枫, 周顺卿, 等. 大剂量雌激素联合球囊子宫支架提高宫腔粘连治疗效果的对比研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(19): 4545-4547.
- [11] 张瑞作. 雌激素治疗宫腔粘连术后患者的临床疗效及对月经恢复的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(5): 1031-1033.
- [12] 王玲玲, 邱慧玲. 两种剂量芬吗通在中、重度宫腔粘连患者中的疗效分析 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(1): 50-53.
- [13] 肖萃妹, 徐漾漾, 施余环. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(5): 774-775, 787.
- [14] 厉姗姗, 刘杰, 宋莹. 重度宫腔粘连行宫腔镜松解术后应用芬吗通与补佳乐对子宫内膜修复的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(8): 1716-1719.
- [15] Chi Yutang, He Ping, Li Lei, et al. Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(5): 6337-6344.
- [16] 明芳, 李文怡, 杨俊. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后应用小剂量阿司匹林效果分析 [J]. *广西医学*, 2018, 40(11): 1221-1223.
- [17] Chen Yuqing, Liu Lixiang, Luo Yuanna, et al. Effects of aspirin and intrauterine balloon on endometrial repair and reproductive prognosis in patients with severe intrauterine adhesion: a prospective cohort study [J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 8526104.

(收稿日期: 2020-04-27 编辑: 吕永胜)