

# 宫腔粘连电切术后预防再次粘连的研究进展

蒋志峰 封意兰 综述 赵仁峰 审校

(广西壮族自治区人民医院妇科,南宁市 530022, E-mail:wowjking@163.com)

**【提要】** 宫腔粘连是宫腔手术后常见并发症,发生再次宫腔粘连易造成治疗失败,因此预防宫腔再次发生粘连非常重要。本文分析了防止宫腔再次粘连的措施,包括术后雌激素治疗、置入宫内节育器、使用球囊导尿管压迫治疗以及术中宫腔注入透明质酸钠凝胶、羊膜宫腔移植等。

**【关键词】** 宫腔粘连;宫腔镜;羊膜移植;雌激素;宫内节育器;透明质酸;球囊导尿管

**【中图分类号】** R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2014)09-1269-04

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2014.09.25

宫腔粘连是指宫腔手术或炎症等理化因素造成内膜基底层破坏,从而引起宫腔肌壁相互粘连,主要表现为月经过少、闭经、周期性腹痛、不孕与反复流产。宫腔镜下宫腔粘连电切术是治疗宫腔粘连的标准术式,通过直视下有针对性地分离或切除宫腔粘连,能够恢复宫腔的正常形态,但并不能修复已被损伤的子宫内膜,且手术创面愈合过程中容易形成纤维瘢痕,可致使宫腔粘连再次发生<sup>[1-2]</sup>。相关研究表明,宫腔粘连复发率为3.1%~23.5%,重度宫腔粘连复发率高为20.0%~62.5%<sup>[3]</sup>。因此,防止术后复发是宫腔镜下宫腔粘连电切术治疗成功的关键。研究证实宫腔粘连术后复发主要与术后低雌激素状态、继发感染、创面损伤修复过程中纤维瘢痕形成等因素有关<sup>[3-4]</sup>。目前预防宫腔再次粘连的各种技术也是针对以上相关因素进行的,主要包括以下几种:置入宫内节育器、宫腔内放置Foley球囊、雌孕激素周期治疗、宫腔内植入新鲜羊膜、宫腔注入透明质酸钠凝胶、使用生长激素促进子宫内膜修复。本文就宫腔粘连电切术后预防再次粘连的研究进展综述如下。

## 1 促进子宫内膜再生修复

**1.1 激素周期疗法** 宫腔粘连电切术后采用大剂量雌激素或孕激素周期治疗是目前广泛采用的预防粘连的方法<sup>[5]</sup>。由于宫腔粘连分离术后,宫腔内创面较大,正常内膜组织较少,使之更易形成再粘连,预后较差。因此,促进子宫内膜的生长是改善预后的关键。雌激素能促进残存的子宫内膜和间质细胞有丝分裂,分化出功能层,加速裸露损伤区上皮细胞覆盖,从而促进受损内膜的修复,预防再粘连形成<sup>[6-7]</sup>。目

前多数学者认为雌激素参与调节内膜生长有关细胞因子的表达,包括表皮生长因子、细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1,但其具体作用机制尚不清楚。宫腔镜手术后口服雌激素有利于子宫内膜修复和生长,使残存的有活力的上皮细胞快速覆盖损伤的裸露上皮,防止损伤创面之间再粘连,以达到改善月经的效果<sup>[8]</sup>。国内外已有大量报告证实,宫腔粘连分离术后进行雌激素治疗(每日口服剂量为2.5 mg,结合雌激素治疗2~3个自然周期)对预防粘连复发有确切疗效<sup>[9-11]</sup>。一个非随机的研究认为,单激素治疗与激素联合宫内节育器均能有效预防粘连复发<sup>[12]</sup>。这说明雌激素在可靠避孕的同时可促进子宫内膜修复预防宫腔粘连,且用药方法简便,目前其在临床上使用较广泛。但有研究显示,重度宫腔粘连用传统的雌激素方案治疗,再粘连率仍较高,国外学者也发现常规雌激素治疗重度宫腔粘连疗效不足50%<sup>[3]</sup>。有研究表明,应用大剂量雌激素可明显改善宫腔粘连术患者的预后,连续应用优于周期性应用<sup>[7]</sup>,其机制可能是宫腔粘连患者子宫内膜雌激素受体表达异常,对雌激素的敏感性下降,以及子宫内膜功能层被破坏,子宫内膜供血不足等原因,对生理剂量的雌激素反应较差。目前国内外宫腔粘连电切术后采用雌激素或雌孕激素周期治疗的剂量及疗程暂无统一标准,主要根据粘连程度、类型及术者的经验运用,粘连越严重、病程越长,周期治疗的时间也应越长,剂量也越大。

**1.2 羊膜宫腔内移植** 人胎羊膜是一种天然高分子生物材料。羊膜具有以下特征<sup>[13]</sup>:(1)羊膜具有一定韧性和延展性,易紧密贴附于宫腔创面,能阻挡微生物引起的感染;(2)羊膜获取相对简单,容易从胎盘剥离,简单消毒和清洗即可使用;(3)羊膜为网孔状

结构,可允许小分子物质通过,有利于再生内膜细胞攀附生长;(4)免疫排斥反应极低,其上面不表达人类白细胞抗原,因此移植后不引起急性自身排斥反应;(5)羊膜含有生物源性刺激素,可促进子宫内膜细胞生长,加速创面愈合;(6)刺激上皮细胞分化,通过抗蛋白酶的活性,清除炎症细胞。正是由于羊膜有这些优点,有学者将其用于眼科和皮肤烧伤移植均获成功。

目前学术界认为羊膜植入预防宫腔粘连复发的机制为:(1)羊膜具有生物屏障和细胞生长的支架作用,羊膜在宫腔内可将受损伤创面有效隔离,使之不再粘连,羊膜本身是基底膜,可以取代子宫内基底膜,有利于残留内膜细胞吸附其上移行生长<sup>[14]</sup>。(2)羊膜可以起到抑制炎症反应作用,羊膜基质可抑制炎症因子表达,包括白细胞介素 1、白细胞介素 1 受体拮抗剂、白细胞介素 10、内皮抑素前体蛋白、血小板反应蛋白 1 等,可抑制炎症反应和新生血管形成,此外羊膜还含有多种蛋白酶抑制剂,促进炎症细胞凋亡<sup>[15]</sup>。(3)羊膜具有抗纤维瘢痕形成作用。在修复受损子宫内膜的过程中会产生大量的成纤维细胞,从而导致组织修复的同时生成大量瘢痕,转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 在组织纤维化中起至关重要的作用。羊膜基质可以抑制 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3 及 TGF- $\beta$  II 型受体在转录水平上表达,抑制肌纤维母细胞分化及成纤维化细胞增殖,从而降低成纤维细胞的生物学活性,减少纤维化及瘢痕形成,促进创面修复<sup>[16]</sup>。国外有学者通过移植新鲜羊膜在阴道成形术方面取得良好疗效<sup>[17]</sup>。羊膜是一种较为理想的防粘连材料,理论上能促进子宫内层的修复与再生。但是目前国内鲜见关于羊膜移植预防宫腔镜下宫腔粘连电切术后宫腔再粘连的报告,国外学者<sup>[18]</sup>研究证实羊膜移植有利于预防术后宫腔再次粘连,其仅仅是一种尝试,样本量小,尚缺乏大样本的临床随机对照研究证实这一方法的可行性及有效性。

## 2 构建支持屏障

2.1 透明质酸钠凝胶 透明质酸钠凝胶是广泛使用的生物可吸收材料,主要成分是糖醛酸己糖胺,具有高分子流变特性及黏弹性,可维持组织渗透压、润滑。其防止粘连的机制可能是:透明质酸钠遇水可以形成网状分子结构,在宫腔手术创面上形成保护膜起空间屏障作用,将炎症刺激因子和成纤维细胞阻挡在宫腔创面外,使子宫内膜修复过程少受炎症和瘢痕形成影响;透明质酸钠可以结合 1 000 倍体积水分形成大分

子结构,起机械屏障作用,阻隔受损伤创面间接接触;能起到润滑作用避免宫腔创面间相互接触,同时降低成纤维细胞活动性,抑制组织液渗出和纤维蛋白沉积,防止术后再次粘连。目前,国内透明质酸钠凝胶预防腹腔内手术后粘连应用广泛,但是用于宫腔内较少见。国外学者证实术后宫腔内注入透明质酸钠凝胶作为防粘连屏障对预防粘连复发有确切疗效<sup>[19]</sup>。Tsapanos 等<sup>[20]</sup>的研究发现,宫腔镜术后使用透明质酸钠凝胶的患者宫腔粘连复发率较不使用者显著降低。Guida 等<sup>[21]</sup>对宫腔镜术后患者随访 3 个月发现,术中宫腔注入透明质酸钠凝胶的患者宫腔粘连复发率明显下降,宫腔粘连患者经过透明质酸钠凝胶治疗后粘连严重程度明显降低。Acunzo 等<sup>[22]</sup>在一项前瞻性、随机对照研究中发现,宫腔粘连电切术后应用透明质酸钠凝胶,能使宫腔再次粘连的发生率显著下降,尤其可以减少严重粘连的发生,有利于子宫内膜的修复。尽管透明质酸钠凝胶可以有效防止粘连复发,但不能很好地改善月经<sup>[23]</sup>,且在临床实际应用中,透明质酸钠凝胶是绝对不能用于血管内的,宫腔注入过程应缓慢,以免回流入静脉系统,引起肺栓塞。

2.2 医用几丁糖 医用几丁糖具有生物学屏障作用,其接触子宫前后壁及两侧宫角,有良好的生物相容性,并可促进生理性修复而减少血肿及瘢痕形成。国内学者报告重度宫腔粘连电切术后宫腔内放置节育器(intrauterine device, IUD)加几丁糖可有效预防宫腔再粘连;医用几丁糖联合大剂量雌激素治疗的效果明显优于 IUD 联合雌激素。这可能与医用几丁糖广谱抑菌作用及选择性促进内皮细胞和上皮细胞生长而抑制纤维细胞生长及胶原形成的生物学特性有关。

## 3 机械扩张法

3.1 置放宫内 IUD 宫腔粘连电切术后宫内放置 IUD 是传统且有效预防术后粘连复发的方法之一,放置时间一般为 3 个月,其防止粘连的机制为 IUD 可以减少宫腔受损内膜相互接触的面积,降低再次粘连发生率<sup>[23]</sup>。王茹娜等<sup>[24]</sup>报告,在轻、中度的宫腔粘连患者中,宫腔粘连分离术后放置宫内 IUD 预防粘连复发的效果较好。但是宫腔 IUD 分隔宫腔接触面积有限,并不能完全使子宫前后壁隔离,且无法分开宫角及子宫下段的子宫内膜,故仍有发生再粘连的可能,甚至包埋 IUD。宫腔异物引起的无菌性炎症反应可能会促进炎症因子的释放,引起宫腔无菌性炎症,影响子宫内膜的修复,导致粘连复发<sup>[25-26]</sup>。因此宫

腔内是否常规放置 IUD 预防粘连,还需要进一步研究。目前多采用术后放置避孕环同时应用大剂量雌激素周期治疗来防止术后新的粘连形成并促进子宫内膜的增生和修复<sup>[8]</sup>。

**3.2 宫腔内留置球囊导尿管** 目前,球囊导尿管常用于术后扩张宫腔预防再粘连,球囊比较软,插入宫腔不会造成损伤,注入液体可以完全扩张宫腔起屏障作用并且起到一定细胞生长支架作用<sup>[27]</sup>。术后还可以充分引流宫腔内液体,减少纤维蛋白沉积,有效防止宫腔再次粘连;另外球囊注水加压,能钝性分离残存的粘连带,且有压迫止血作用,又避免了取放 IUD 引起的继发感染<sup>[28]</sup>。Lin 等<sup>[23]</sup>将 107 例宫腔粘连分离术后的患者分为 4 组,其中 20 例患者术后宫腔放置 Foley 球囊尿管,28 例患者放置宫内 IUD,18 例患者宫腔内注入透明质酸凝胶,41 例患者未采用以上任何一种治疗措施(对照组)。结果显示,球囊组和 IUD 组粘连发生率较透明质酸凝胶组及对照组显著降低;与 IUD 组比较,球囊组在预防再次粘连发生的效果更好。术后宫腔内放置 Foley 球囊尿管具有防止再次粘连作用,但也存在缺点:引起患者疼痛,并且因为 Foley 球囊导尿管可阻碍内膜的生长,患者有上行感染、子宫宫颈机能不全的风险,故不能在宫腔内长期放置<sup>[29]</sup>。Orhue 等<sup>[28]</sup>在术后利用球囊导尿管预防再次粘连,发现球囊导尿管可以降低粘连复发率,但无法明显提高妊娠成功率。

#### 4 其他方法

生长激素是一种具有广泛生理功能的生长调节素。目前,其对预防宫腔粘连的效果还处于探讨阶段,其机理可能是:(1)生长激素能促进蛋白质合成,通过提高脂肪氧化率来替代蛋白质氧化,从而降低蛋白质消耗,通过调节子宫内膜细胞代谢促进子宫内膜细胞增生;(2)促进卵巢内胰岛素样生长因子-1 合成,增强促卵泡生成素生物效应,同时使卵巢颗粒细胞分泌雌激素量增加,上调血液雌激素含量促进子宫内膜细胞生长;(3)生长激素直接作用于子宫内膜,增加细胞的有丝分裂,加速内膜组织增生,从而改善子宫内膜厚度和状态。国内有学者使用生长激素治疗难治性子宫内膜反应不良性闭经,在改善子宫内膜容受性方面取得一定效果<sup>[30-31]</sup>,但是否能减少宫腔粘连复发,促进内膜再生修复有待进一步研究。此外,还有学者报告将阿司匹林、硝酸甘油、枸橼酸西地那非等用于宫腔粘连患者以提高子宫肌层的血流供应、改善妊娠结局<sup>[32]</sup>,也有术后宫腔内注射各种药物

和化学制剂如抗生素、抗氧化剂、抗凝剂、纤溶制剂等防止宫腔再粘连。目前,这些措施的效果都有待更多临床资料证实。

#### 5 存在问题与展望

目前预防宫腔粘连电切术后再次粘连的方法很多,术后辅以雌孕激素周期治疗或雌激素连续疗法是目前广泛采用的方法,但重度宫腔粘连患者对雌激素的反应较差;对于重度宫腔粘连分离术后,羊膜移植可能是一种促进子宫内膜再生的干细胞来源,在今后重度宫腔粘连治疗中将扮演重要角色。但是术后植入时间有限,新鲜无菌羊膜在基层医院获取不便,而且涉及同种异体移植知情同意等医学伦理问题,目前仍难以大范围推广应用。传统方法是机械扩张宫腔,但放置 IUD 可能引起宫腔内无菌性炎症反应诱发宫腔再次粘连。此外,改善子宫肌层微循环等方法可有效预防宫腔再粘连形成,但需更多研究来证实。总之,预防宫腔粘连电切术后再次粘连的方法很多,治疗宫腔粘连的重点是防治术后再次粘连和促进子宫内膜再生。

#### 参 考 文 献

- [1] Taskin O, Onoglu A, Inal M, et al. Long-term histopathologic and morphologic changes after thermal endometrial ablation [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2002, 9(2): 186 - 190.
- [2] Berman JM. Intrauterine adhesions [J]. Semin Reprod Med, 2008, 26(4): 349 - 355.
- [3] Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome--one century later [J]. Fertil Steril, 2008, 89(4): 759 - 779.
- [4] Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy--a prospective study [J]. Hum Reprod, 1993, 8(3): 442 - 444.
- [5] Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: a systematic review [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(1): 44 - 54.
- [6] Chen F, Duan H, Zhang Y, et al. Effect and mechanism of formation of intrauterine adhesion at different dose of estrogen [J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2010, 45(12): 917 - 920.
- [7] Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome; how to optimize success? [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007, 19(3): 207 - 214.
- [8] Römer T, Schmidt T, Foth D. Pre- and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery [J]. Contrib Gynecol Obstet, 2000, 20: 1 - 12.

- [9] 乔琳. 大剂量雌激素联合 IUD、Iterceed 治疗中重度宫腔粘连的临床效果观察 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [10] 周艳华. 雌激素剂量与宫腔粘连预后及子宫内膜 TGF- $\beta$ 1 表达的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [11] Thomson AJ, Abbott JA, Kingston A, et al. Fluoroscopically guided synechiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes [J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 405 - 410.
- [12] Sanfilippo JS, Fitzgerald MR, Badawy SZ, et al. Asherman's syndrome. A comparison of therapeutic methods [J]. *J Reprod Med*, 1982, 27(6): 328 - 330.
- [13] Nappi L, Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, et al. A multi-center, 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.
- [14] Kelekci S, Uygur D, Yilmaz B, et al. Comparison of human amniotic membrane and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane for prevention of adhesion formation in rats [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2007, 276(4): 355 - 359.
- [15] 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.
- [16] Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix [J]. *J Cell Physiol*, 1999, 179(3): 325 - 335.
- [17] Bleggi-Torres LF, Werner B, Piazza MJ. Ultrastructural study of the neovagina following the utilization of human amniotic membrane for treatment of congenital absence of the vagina [J]. *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30(7): 861 - 864.
- [18] Amer MI, Abd-El-Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006, 32(6): 559 - 566.
- [19] El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 2013(3): 316 - 342.
- [20] Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, et al. The role of Septrafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae [J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 63(1): 10 - 14.
- [21] Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(6): 1461 - 1464.
- [22] Acunzo G, Guida M, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(9): 1918 - 1921.
- [23] Lin X, Wei M, Li TC, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2): 512 - 516.
- [24] 王茹娜. 宫腔粘连患者子宫内膜及粘连组织中 TGF- $\beta$ 1、Smad3 和 IFN- $\gamma$  的表达及意义 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [25] Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(1): 1 - 14.
- [26] Haimov-Kochman R, Doviner V, Amsalem H, et al. Intra-peritoneal levonorgestrel-releasing intrauterine device following uterine perforation: the role of progestins in adhesion formation [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(5): 990 - 993.
- [27] Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 160 - 164.
- [28] Orhue AA, Aziken ME, Igbefoh JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 82(1): 49 - 56.
- [29] Gupta S, Talaulikar VS, Onwude J, et al. A pilot study of Foley's catheter balloon for prevention of intrauterine adhesions following breach of uterine cavity in complex myoma surgery [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(4): 829 - 832.
- [30] 朱铭伟. 生长激素治疗难治性子宫内膜反应不良性闭经 3 例 [J]. *实用妇产科杂志*, 2008, 24(7): 415 - 416.
- [31] 马新想, 孙莹璞, 苏迎春, 等. 生长激素在子宫内膜发育不良中的作用 [J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18(5): 330 - 332.
- [32] Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15(4): 442 - 444.

(收稿日期: 2014 - 02 - 17 修回日期: 2014 - 05 - 05)