sci 荟萃 DOI :10.13406/j.cnki.cyxb.001241

宫腔粘连研究现状 SCI 文献荟萃

罗筱筱

第三军医大学第一附属医院妇产科，重庆 400038）

【摘 要】宫腔粘连（Intrauterine adhesions，IUA）是因子宫内膜基底层受损后宫腔部分或全部被粘连带封闭的现象。因其主要影响患者的月经和生育，且复发率高而成为研究热点。现将 IUA 发病机制、辅助检查、治疗和预防各方面的最新研究进展作一荟萃，以期给予临床和科研工作参考。

【关键词】宫腔粘连；研究进展

【中图分类号】R711 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-10-19

Assembly of papers covered in SCI about intrauterine adhesions research progress

Luo Xiaoxiao

(*Department of Obstetrics and Gynecology，the First Affiliated Hospital of the Third MilitaryUniversity*)

【Abstract】Intrauterine adhesions，caused by the injury of the endometrial basal layer，means that uterine walls stick together and the cavity is blocked by adhesive tissues. It becomes the research hot spot for its high recurrence and its effects on patients' menstruation and fertility. To assist clinical and research works，we summarize the newest research progress about its pathogenesis，auxiliary examinations，treatment and prevention.

【Key words】intrauterine adhesions；research progress

宫腔粘连（Intrauterine adhesions，IUA）是指各种因素，如宫腔操作、感染、放射线等造成子宫内膜基底层受损后粘连带形成，宫腔肌壁或（和）宫颈管相互粘连，宫腔部分或全部封闭的现象，又名子宫腔粘连综合征（Asherman syndrome，AS）。临床表现主要为经量减少、闭经、周期性或慢性盆腔痛，继发不孕、习惯性流产等。诊断金标准为宫腔镜检查。主要的治疗手段为宫腔镜下宫腔粘连电切术及术后管理。自 1894年 Heinrich Fritsch 初次描述宫腔粘连形到 1948 年 Asherman 发表系列文章描述 IUA 的发病率、病因学、临床症状和放射学检查[1]，IUA 的研究发展跨越百年，下面分别从发病机制、诊断方法、治疗手段和预后复发的方面摘选部分近期文献。

IUA的最典型的病理特点是宫腔内大面积的纤维粘连带形成，因而发病机制的主要研究方向是纤维化。Shan 等[2]发现子宫内膜纤维化的形成机制与血管紧张肽（Ang）Ⅱ和Ang-（1-7）的表达异常有关，AngⅡ能正向调控子宫内膜上皮细胞增生及向成纤维细胞分化，可增强 α-SMA 表达，促进Ⅰ型胶原蛋白及纤维连接蛋白合成，同时降低 E 钙黏蛋白表达，给予抑制 AngⅡ的 Ang-（1-7）可有效阻断纤维化过程。Xue 等[3]证实经典纤维化因子 TGF-β 和 CCN2 在 IUA 中表达明显增高，并正向调控 NF-κB 信号通路，促进炎症纤维化的发生发展，和 IUA 治疗后的复发密切相关。Hu 等[4]发现干细胞蛋白标志 CD146 和 CD140b 及纤维标记蛋白 TGF-β、CTGF、胶原蛋白Ⅰ和Ⅲ皆高表达于 IUA 内膜区域，认为 IUA 的形成与纤维化的异常激活有关。Salma 等[5]研究证实 TGF-β1 和 Smad3 在 IUA 病理组织及外周血液中显著升高，反之 Smad7 明显降低，提出 TGF-β1/Smad3/Smad7 通路可能为 IUA 发生的关键通路。发病机制的研究成果给予 IUA 预防和治疗更多思路和方案。另外，在易感因素方面，比较有突破的是Zhang 等[6]提出 mtDNA haplogroups R 为 IUA 发病的独立风险基因。

IUA 的诊断金标准为宫腔镜检查，但却因有创、增加再次粘连的风险和价格等问题致使随访缺失，因此更受患者接受的超声检查被大量的研究。Ahmadi 和 Javam[7]通过临床研

作者介绍：罗筱筱，Email:xiao_lovelylife@yahoo.com.cn，研究方向：妇科。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1136.036.html（2017-04-26）

究认为三维超声宫腔造影（three-dimensional sonohysterography，3D-SHG）可用于 IUA 的诊断和分度，准确率可达到 75%。Kima 等[8]通过比对宫腔镜的检查结果认为三维经阴道超声（three-dimensional transvaginal sonography，3D-TVS）可较准确地描述 IUA 的类型和范围。Amin 等[9]提出了 IUA诊断、治疗随访流程，认为对疑似患者初筛可用二维超声，如无法观测到宫腔积液、宫腔内粘连带和子宫内膜过薄，则行 3D-SHG 确诊，宫腔镜手术等治疗后随访采用二维超声联合 3D-SHG。Yan 等[10]通过对比宫腔镜检查，证明阴道三维彩色血管能量成像（three-dimensional color power angio-graphy，3D-CPA）在对 IUA 进行诊断分级上具有一定的敏感性和特异性，可作为间接诊断的方式，并可运用于预后评估。大量对比研究证实了超声检查的可靠性，希望可以提高回访率，在降低宫腔操作次数的同时准确的评估 IUA 治疗效果。

IUA 的治疗为棘手的热点问题，临床常用宫腔镜手术及术后 IUD 联合激素和防粘连剂的治疗方案，许多文献对该方案进行了评估总结。Salma 等[11]认为 IUD 利于任何阶段和程度的 IUA 患者，但必须联合雌激素疗法、球囊法、玻璃质酸钠等方法。Sanad 等[12]基于术后评估项目的结果，包括受孕率、妊娠维持时间、出生率、手术与受孕的时间间隔、术后月经的改变、术后并发症的情况等，回溯研究证明宫腔镜下宫腔粘连分离术安全有效，术后情况主要受宫腔粘连的分度影响。但按照目前常用的治疗方案处理，子宫内膜的恢复欠佳，患者经量少，继发不孕等临床问题未能得到很好的改善，所以在寻求新的治疗手段方面主要的方向集中在可有效改善子宫内膜厚度和功能的干细胞治疗。Alawadhi 等[13]发现 Y+ CD45-在粘连部位的表达 2 倍于非损伤的宫腔部位，遂将骨髓源干细胞（bone marrow derived stem cells，BMDSCs）移植于 IUA 小鼠模型，较对照组显著提高了小鼠受孕率，提出宫腔移植骨髓源干细胞可作为 IUA 治疗的新方法，且可用于宫腔损伤后的粘连预防。Kilic 等[14]将干细胞移植配合雌激素治疗运用于 IUA 大鼠获得显著的效果。Kuramoto 等[15]将自体口腔黏膜上皮移植于 IUA 模型的大鼠宫腔内，明显提高了其子宫内膜的鳞状上皮再生。基于动物实验的结果，临床上也开始做小样本量的尝试，取得了很好的效果。Santamaria 等[16]对 11 位患者，其中 6 例为单纯 AS，5 例为 AS 合并子宫内膜萎缩（endometrial atrophy，EA），进行了自体外周血 CD133+BMDSCs 细胞治疗。即对明确 AS 的诊断的患者注射粒细胞刺激因子后收集外周血 133+细胞，立即通过导管注射至位于基底层下的螺旋动脉，治疗 2 个月后通过月经情况、子宫内膜厚度、粘连分级、血管生成和受孕情况综合评估疗效，取得满意效果。在此基础上，Ersoy 等[17]将 CXCL12 和 ADM3100（CXCL12 受体 CXCR4 的拮抗剂）与干细胞疗法联合使用。在小鼠 IUA 模型中给予 CXCL12 治疗有效提高了受孕率和同胎生仔数，而给予 ADM3100 则结果相反。同时证明了 ADM3100 负向调控内生型 CXCL12 的表达，以此阻碍了子宫内膜损伤后的自然修复过程。CXCL12 是一个可正向调节干细胞移植存活率和功能及同时抑制纤维化的细胞因子，而 ADM3100 在阻断干细胞的招募的同时促进纤维化的发生发展，所以在干细胞移植联合此 2 个关键因子的方案可能取得治疗效果突破。另外阻断纤维化发生发展研究也取得进展，在干预机制方面，Li 等[18]在 IUA 大鼠模型中发现宫腔受损后纤维化的子宫内膜过度表达 COL1A1 和 α-平滑肌动蛋白，E-钙黏蛋白表达降低，与失去 miR-29b 相关。基于 miR-29 可抑制 TGF-β1/Smad 信号通路的理论，在损伤前使大鼠超表达 miR-29b 可阻止子宫内膜纤维化，包括胶原蛋白集聚和上皮-间叶细胞分化。延迟至子宫纤维化已经形成的第 4 天再给予 miR-29b 同样可终止 IUA 发展。在屏障保护方面，Collins 等[19]对希望维持月经和有妊娠需求的患者进行宫腔内羊膜移植治疗，其具有保护创面、减少感染、抑制纤维化和促进子宫内膜再生的功能，取得了较好效果。

IUA 治疗后的复发是临床上面临的一个难题，为目前研究的瓶颈区。Collins 等[20]通过临床病例对照证明 IUA 手术治疗后单一使用雌激素对预防再粘连和促进生育率没有明显的统计学意义。Check 等[21]证明宫腔镜下宫腔粘连分离术可能升高患者患薄型子宫内膜的风险。Cherney 等[22]进行荟萃分析结果提示术后使用透明质酸凝胶和层间凝胶有助于预防宫腔再次粘连，但雌激素的预防效果无统计学意义。Sardoa 等[23]做了大量样本回溯，总结影响宫腔粘连预后因素如下：①手术技巧方面，尽量减少电刀的使用；②尽早的宫腔镜复查对预防和治疗都十分有效；③术后损伤表面的屏障治疗尤其是凝胶屏障治疗在临床上有良好效果；④单独评估抗生素和激素治疗的效果比较困难，因多为综合性治疗。这些都提示需要更多的研究确定宫腔镜手术之后有效的综合治疗方法，达到最终使患者受孕和恢复正常月经的目的。

为有效治疗宫腔粘连，需要更多更深入的基础研究和临床探索，现成立宫腔粘连专家组和提出宫腔粘连诊治标准都是为了更好地开展研究及临床工作，希望最终可治愈和有效预防此疾病。

参 考 文 献

[1] Yu D，Wong YM，Ying C，et al. Asherman syndrome--one century later[J]. Fertility & Sterility，2008，89（4）：759-779.

[2] Shan TY，Zhang L，Zhao CF，et al. Angiotensin-（1-7） and angiotensin II induce the transdifferentiation of human endometrial epithelial cells in vitro[J]. Molecular Meddicine Reports，2014，3：2180-2186.

[3] Xue X，Chen Q，Zhao G，et al. The overexpression of TGF-β and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-κB signaling pathway [J]. PloS One，2015，10（2）：146-159.

[4] Hu JG，Zeng B，Jiang X，et al. The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesious [J]. Int J Clin Exp Pathol 2015，8（1）：1525-1534.

[5] Umme Salma，Xue M，Md Sayed Ali Sheikh，et al. Role of Transforming Growth Factor-beta 1 and Smads Signaling Pathway in Intrauterine Adhesion[J]. Mediators of Inflammation，2016，6：1-13.

[6] Zhang J，Zhu LB，Huang XF，et al. Mitochondrial DNA Haplogroup R Confers a Genetic Risk Factor for Intrauterine Adhesion in Han Women Population[J]. Gynecol Obstet Invest 2016，81：238-243 .

[7] Ahmadi F，Javam M. Role of 3D sonohysterography in the investigation of uterine synechiae asherman's syndrome Pictorial assay[J]. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology，2014，58：199-202.

[8] Kima MJ，Leeb Y，Lee C，et al. Accuracy of three dimensional ultrasound and treatment outcomes of intrauterine adhesion in infertile women[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology，2015，54：737-741.

[9] Amin TN，Saridogan E，Jurkovic D. Ultrasound and intrauterine adhesions a novel structured approach to diagnosis and management[J]. Ultrasound Obstet Gynecol 2015，46：131-139.

[10] Yan L，Wang A，Bai R，et al. Application of SonoVue combined with three-dimensional color power angiography in the diagnosis and prognosis evaluation of intrauterine adhesion[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology，2016，198：68-72.

[11] Salma U，Xue m，Sayed ASM，et al. Efficacy of Intrauterine Device in the Treatment of Intrauterine Adhesions[J]. Biomed Research International，2014，9（1）：92-96.

[12] Sanad AS，Aboulfotouh ME. Hysteroscopic adhesiolysis efficacy and safety[J]. Arch Gynecol Obstet，2016，294：411-416.

[13] Alawadhi F，Du H，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（6）：62-66.

[14] Kilic S，Yuksel B，Pinarli F，et al. Effect of stem cell application on Asherman syndrome，an experimental rat model[J]. J Assist Reprod Genet，2014，31：975-982.

[15] Kuramoto G，Takagi S，Ishitani K，et al. Preventive effect of oral mucosal epithelial cell sheets on intrauterine adhesions[J]. Human Reproduction，2015，30（1）：406-416.

[16] Santamaria X，Cabanillas S，Cervello I，et al. Autologous cell therapy with CD133+bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy a pilot cohort study[J]. Human Reproduction，2016，31（1）：1087-1096.

[17] Ersoy GS，Zolbin MM，Cosar E，et al. CXCL12 Promotes Stem Cell Recruitment and Uterine Repair after Injury in Asherman's Syndrome[J]. Molecular Therapy methods&clinical development，2017，4：169-177.

[18] Li J，Du S，Sheng X，et al. MicroRNA-29b Inhibits Endometrial Fibrosis by Regulating the Sp1-TGF-β1 Smad-CTGF Axis in a Rat Model[J]. Reproductive Sciences，2016，23（3）：386-394.

[19] Collins G，Thakore S，Patel B，et al. Treatment of ashermans syndrome with an intrauterineamniograft to provide a "scaffold" platform for endometrialcell regeneration[J]. Retour Au Numéro，2016，214（4）：494.

[20] Roy KK，Negi N，Subbaiah M，et al. Effectiveness of estrogen in the prevention of intrauterineadhesions after hysteroscopic septal resection：A prospective，randomized study[J]. J. Obstet. Gynaecol，2014，40（4）：1085-1088.

[21] Check JH，Dietterich C，Choe JK，et al. Effect of Hysteroscopic Lysis of Intrauterine Adhesion in Menstruating Women on Subsequent Late Proliferative Phase Endometrial Thickness[J]. Fertility & Sterility，2015，103（1）：17.

[22] Healy MW，Schexnayder B，Connell MT，et al. Preventative measures for intrauterine adhesions following hysteroscopy a systematic review and meta-analysis[J]. Fertility & Sterility，2015，104（1）：172.

[23] Di SSA，Calagna G，Scognamiglio M，et al. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology，2016，203：182-192.

（责任编辑：方 济）