临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.001239

生长激素、山莨菪碱预防宫腔粘连分离术后再粘连的临床研究

杨金金，孟跃进

（河南科技大学第一附属医院妇产科，洛阳 471000）

【摘 要】目的：探讨生长激素、山莨菪碱预防宫腔粘连分离术后再粘连的临床价值。方法：选取成功行宫腔镜下宫腔粘连分离术的中重度宫腔粘连患者 65 例，根据术后是否联合应用生长激素、山莨菪碱，将研究对象分成对照组（n=22）、生长激素（growth hormone，GH）组（n=18）、GH+654-2 组（n=25），对照组术后采取常规的综合治疗方法；GH 组在对照组的基础上，联合皮下注射生长激素；GH+654-2 组在 GH 组的基础上，术后口服山莨菪碱。术后 3 个月，比较 3 组患者的宫腔再粘连率、月经改善情况及月经周期同一时间的子宫内膜厚度。结果：比较 3 组患者的术前宫腔粘连程度、月经情况及子宫内膜厚度，差异均无统计学意义（均 P>0.05）；术后对照组、GH 组、GH+654-2 组的子宫内膜厚度分别为：（5.18±0.21）、（5.94±0.27）、（5.72±0.26）mm；月经改善率分别为：68.2%、88.9%、96.0%；GH 组、GH+654-2 组的子宫内膜厚度及月经改善率均优于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），但 GH 组与 GH+654-2 组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；对照组的宫腔再粘连率（11.8%）高于 GH 组（7.8%）与 GH+654-2 组（4.0%），但 3 组间差异无统计学意义（P>0.05）。结论：生长激素、山莨菪碱联合以往的综合辅助治疗方法，能够增加宫腔粘连分离术后的子宫内膜厚度，有利于月经的恢复，对临床疗效的提高具有积极意义。

【关键词】宫腔粘连；宫腔粘连分离术；生长激素；山莨菪碱

【中图分类号】R711.4 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-10-25

Growth hormone and anisodamine in the treatment of intrauterine re-adhesion after transcervical resection

Yang Jinjin，Meng Yuejin

（*Department of Obstetrics and Gynecology，the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology*）

【Abstract】***Objective***：To explore the clinical value of the growth hormone and anisodamine in the treatment of intrauterine re-adhesion after transcervical resection. ***Methods***：Clinical data of 65 patients who were diagnosed with moderate or severe intrauterine adhesions and underwent transcervical resection of adhesions were analyzed retrospectively. According to the different treatment methods after operation，patients were divided into three groups：22 cases in the control group，18 cases in the GH group，25 cases in GH+654-2 group. Control group was treated by conventional therapy. GH group was treated with subcutaneous injection of growth hormone on the basis of the control group. GH+654-2 group was treated with oral anisodamine in the postoperative on the basis of the GH group. Three months after operation，intrauterine re-adhesion rate，menstrual improvement and endometrial thickness in the same time of menstrual cycle were compared among three groups. ***Results***：There was no significant differences in the degree of intrauterine adhesion，menstruation and endometrial thickness of three groups before operation（P>0.05）. After the operation，endometrial thicknesses of the control group，GH group，GH+654-2 group were（5.18±0.21），（5.94±0.27），（5.72±0.26）mm and menstrual improvement rates were：68.2%，88.9%，96%. GH group and GH+654-2 group were significantly better than the control group in the increase of endometrial thickness and menstrual volume，with statistically significant differences（P<0.05），but there was no significant difference between the GH group and the GH+654-2 group（P>0.05）. The recurrent rate of control group（11.8%）was higher than that of GH group（7.8%）and GH+654-2 group（4.0%），but there was no significant difference between the three groups（P>0.05）. ***Conclusion***：Growth hormone and anisodamine combined with previous comprehensive adjuvant therapy can increase the endometrial thickness after TCRA and is conducive to the recovery of menstruation，having positive significance in the improvement of clinical curative effect.

【Key words】intrauterine adhesion；transcervical resection of adhesion；growth hormone；anisodamine

作者介绍：杨金金，Email：jinjin0318@163.com，
研究方向：宫腔镜在妇科良恶性疾病中的应用。
通信作者：孟跃进，Email：myj6699@163.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1134.032.html（2017-04-26）

宫腔粘连（intrauterine adhesion，IUA）指子宫内膜基底层损伤后，宫腔部分或全部闭塞，从而引起月经量少甚至闭经、周期性下腹痛或妊娠异常等症状，又称阿谢曼综合征（asherman syndrome）[1]。分离粘连的首选方法是宫腔镜下宫腔粘连分离术（transcervical resection of adhesions，TCRA）[2]。目前，临床用于预防术后再粘连的方法很多，如屏障法和口服人工周期等，但术后宫腔仍然容易再次粘连，中重度 IUA 术后的再粘连率高达 20%~50%[3]。究其原因，可能是这些方法都忽视了从改善内膜血供、提高内膜代谢方面促进子宫内膜的生长修复。若子宫内膜没有充足的血供，再有效的药物也无法正常运抵内膜奏效。生长激素（growth hormone，GH）具有增加子宫内膜血流量、提高细胞代谢率的作用[4-5]；山莨菪碱（654-2）可以改善微循环[6]，故本研究在以往综合辅助治疗的基础上，联合应用这两种药物，探讨两者在 TCRA 术后预防宫腔再粘连形成中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 10 月至 2016 年 7 月在医院行 TCRA 术的 65 例中重度 IUA 患者的临床资料。年龄 21~43 岁，平均年龄（30.80±0.80）岁，病程 6 个月至 2 年。有人工流产史者 53 例，不良孕产史者 3 例，自然流产史者 4 例，剖宫产史者 3 例，不明原因者 2 例。闭经者 15 例，月经量减少者 50 例。

1.2 入组标准

年龄 21~43 岁；经宫腔镜检查诊断为中度或重度宫腔粘连，TCRA 术成功，术后见正常宫腔形态；术后 3 个月至我院复查宫腔镜检查；凝血四项、输血四项、生化检查及白带常规化验正常；无心、肝、肺、肾功能障碍性疾病，无青光眼、糖尿病，无手术禁忌等；排除其他原因引起的经量减少、闭经及经期腹痛等。

1.3 主要仪器及药物

宫腔镜及配套设备：日本奥林巴斯；Interceeed 防粘连膜：Ethicon，Inc；雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片（2 mg/10 mg，芬吗通）：荷兰雅培生物；重组人生长激素（4 U/支，安苏萌）：安徽安科生物工程；山莨菪碱（6 mg/片，654-2）：杭州民生药业集团有限公司。

1.4 IUA 分类标准

宫腔粘连的分类，按照 1978 年 March 提出的分类标准[7]。轻度：粘连宫腔面积<1/4，粘连带薄弱或纤细，宫腔上段和输卵管开口病变较轻或清晰可见；中度：粘连宫腔面积 1/4~3/4，仅形成粘连，宫壁无相互粘着，部分封闭宫腔上段和输卵管开口；重度：粘连宫腔面积>3/4，宫壁相互粘着或粘连带粗厚坚韧，完全封闭输卵管开口和宫腔上段。

1.5 术前准备

详细询问及记录病史，常规行妇科检查、白带常规检查、输血四项、凝血四项及生化检查等，并记录阴道超声测量的子宫内膜厚度（月经第 10~15 天），闭经者时间不受限制。月经减少者，于月经干净 2~7 d 内手术，闭经者可随时手术。手术前晚常规清洁肠道，术前至少禁食水 6 h。为缓解宫颈痉挛，术前 30 min 肌内注射间苯三酚 80 mg。

1.6 手术方法

均采取静脉全身麻醉，取膀胱截石位，常规消毒铺巾，留置尿管，阴道放置窥器，暴露宫颈后，于宫颈 10 点处用宫颈钳夹持，探针探测宫体位置及子宫大小，用 Hegar 扩宫棒将宫颈扩张至 10 号，缓慢置入宫腔电切镜。依次观察宫颈管、宫腔四壁、宫底、宫角及输卵管开口情况，明确宫腔形态、大小、粘连性质及程度。以周围的正常宫腔形态为参照标准，用针状电极雕琢样分离粘连组织，高低不平的疤痕组织由环状电切环修复平整，术中应注意保护残存的正常子宫内膜，手术基本恢复宫腔的正常形态，术毕。65 例患者均手术顺利，术后宫腔均放置 1 根 14 Fr-10 mL 号 Foley 球囊尿管，依据宫腔大小的不等，球囊注入 3~5 mL 生理盐水。

1.7 辅助治疗

根据术后是否联合应用生长激素、山莨菪碱，将研究对象分成对照组（n=22）、GH 组（n=18）、GH+654-2 组（n=25）。对照组：术后采用常规的综合治疗方法，即使用抗生素 3 d，术后 5 d 取出 Foley 球囊尿管，行宫腔镜二次探查后，宫腔放置 Interceed 防粘连膜和 Foley 球囊 7 d，并口服雌孕激素周期治疗 3 个月经周期。GH 组：在对照组的基础上，术后连续 10 d 皮下注射生长激素 4 U/d，下次月经周期第 5 天开始再连续注射 10 d，共 3 个周期。GH+654-2 组：在 GH 组的基础上，术后口服山莨菪碱 10 mg/d，共 21 d，下次月经周期第 5 天再开始口服山莨菪碱 21 d，共 3 个周期。

1.8 随访指标

1.8.1 子宫内膜厚度　超声测量术后第 3 个月经周期第 10~15 天的子宫内膜厚度（闭经者不受限制）。检查时间尽可能与术前保持一致。

1.8.2 月经改善情况　术后 3 个月，随访月经情况，改善的标准是：月经量少者，经量增多或者经期延长；闭经者，月经来潮。

1.8.3 宫腔粘连程度　术后 3 个月，月经干净后 2~7 d 再次行宫腔镜检查，观察并记录宫腔的粘连范围及粘连特点，按照 March 提出的分类标准进行分度。

1.8.4 药物不良反应　皮下注射生长激素的患者，有无注射部位皮疹、红肿及硬结等；口服山莨菪碱者，有无视物模糊、口干、面部潮红及心率增快等药物不良反应。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，符合正态分布的数值变量以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。3 组间的年龄、术前及术

后子宫内膜厚度的比较采用单因素方差分析，术后 3 组子宫内膜厚度的两两比较采用 LSD-t 检验；各组术前术后对比采用配对 t 检验；计数资料以率（%）表示，月经及宫腔情况的比较采用卡方检验。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 患者一般情况

比较 3 组患者的年龄、术前子宫内膜厚度、月经及宫腔粘连程度，差异均无统计学意义（均 P>0.05）。详见表 1、表 2。

表 1 患者年龄、术前子宫内膜厚度的比较

Tab.1 Comparison of patient age and preoperative endometrial thickness

组别	例数	年龄（岁）	术前子宫内膜厚度（mm）
对照组	22	31.09±1.45	4.23±0.27
GH组	18	30.39±1.49	4.33±0.30
GH+654-2组	25	30.84±1.30	4.20±0.28
F 值		0.058	0.056
P 值		0.944	0.946

表 2 术前患者月经、宫腔粘连程度的比较[n(%)]

Tab.2 Comparison of menstruation and uterine cavity before operation[n(%)]

组别	例数	月经情况		宫腔粘连程度	
		闭经	月经过少	中度粘连	重度粘连
对照组	22	22.7（5/22）	77.3（7/22）	54.5（2/22）	45.5（0/22）
GH组	18	22.2（4/18）	77.8（4/18）	55.6（0/18）	44.4（8/18）
GH+654-2组	25	24.0（6/25）	76.0（9/25）	56.0（4/25）	44.0（1/25）
χ^2 值		0.021		0.010	
P值		0.990		0.995	

2.2 子宫内膜恢复情况

由表 3 可见，同一组内术后的子宫内膜厚度均较术前增加，差异均有统计学意义（均 P<0.05）；3 组间术后子宫内膜厚度的比较采用方差分析，差异有统计学意义（F=0.009，P=0.001），GH 组与 GH+654-2 组间比较，差异无统计学意义（F=0.355）。详见表 3。

表 3 患者子宫内膜情况的比较(mm)

Tab.3 Comparison of endometrial thickness of patients(mm)

组别	术前子宫内膜厚度	术后子宫内膜厚度	t 值	P 值
对照组	4.23±0.27	5.18±0.21	3.52	0.002
GH组	4.33±0.30	5.94±0.27	4.95	0.001
GH+654-2组	4.20±0.28	5.72±0.26	6.49	0.001
F 值	0.056	3.159		
P 值	0.946	0.049		

2.3 月经改善情况

GH+654-2 组、GH 组的月经改善率均高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），进一步两两比较，对照组与 GH 组、对照组与 GH+654-2 组差异均有统计学意义（χ^2=4.268，χ^2=6.412；P=0.015，P=0.011，均 P<0.016 7），但 GH 组与 GH+654-2 组间差异无统计学意义（χ^2=0.057，P=0.811>0.016 7）。详见表4。

2.4 宫腔粘连情况

对照组的宫腔再粘连率高于 GH 组与 GH+654-2 组，但 3 组间差异无统计学意义（P>0.05）。详见表 4。

表 4 术后患者月经及宫腔粘连情况的比较（n，%）

Tab.4 Comparison of menstruation and uterine cavity after operation（n，%）

组别	月经改善率	宫腔再粘连率
对照组（n=22）	68.2（15/22）	31.8（7/22）
GH 组（n=18）	88.9（16/18）	27.8（5/18）
GH+654-2 组（n=25）	96.0（24/25）	24.0（6/25）
χ^2 值	7.193	0.352
P 值	0.027	0.839

2.5 药物不良反应

GH 组、GH+654-2 组各有 2 例皮下注射生长激素后出现注射部位红肿、硬结，注射部位更换后，逐渐消退，未见其他不良反应。GH+654-2 组有 5 例患者口服山莨菪碱后，出现口干，喝水后症状缓解，未见视物模糊、心率增快、面部潮红等不良反应。

3 讨 论

TCRA 术后宫腔再次粘连是影响治疗效果的主要因素。临床上预防宫腔再次粘连的方法多种多样，如宫腔放置气囊导尿管、宫内节育器、医用几丁糖、Interceed 防粘连膜等物理屏障，以及口服雌孕激素人工周期。各种方法防粘连效果不一，但是迄今为止，临床尚无随机对照研究证明哪种方法疗效更好。国内外临床医生常采用多种方法联合使用，效果优于单一方法，但是仍达不到满意疗效。

朱铭伟[8]报道，难治性子宫内膜反应不良者应用生长激素治疗后，内膜明显增厚。随后也有学者研究发现，生长激素通过改善子宫内膜血供，可以增加内膜厚度，提高妊娠率[9-10]。吴芳和李慕军[11]认为生长激素促进子宫内膜的生长是通过增加炎性因子的表达、雌孕激素的分泌以及加速内皮细胞的有丝分裂过程而实现。本研究显示，在以往综合治疗的基础上，联合应用生长激素，子宫内膜的厚度、月

经改善率均较对照组增加，说明生长激素在促进 TCRA 术后子宫内膜的修复再生方面具有积极作用。在宫腔再粘连率方面，虽然 GH 组低于对照组，但差异无统计学意义。这与胡银逢等[12]的研究结果一致。然而，在月经恢复方面，其研究结果为 GH 组与对照组间差异无统计学意义，与本研究结果不一致。理论上讲，月经量应随着子宫内膜厚度的增加而改善。导致两者研究结果差异的原因，可能是其研究应用生长激素时间短（术后应用 5 d）、使用周期少（仅术后 1 个周期）。另一方面，可能与术后采用的综合治疗方法不同有关。

山莨菪碱为 M 胆碱受体阻断剂，可改善微循环，增加细胞膜和溶酶体膜的稳定性，减少间质的炎性渗液，增强细胞膜表面活性成分的生物活性[13]。山莨菪碱舒张微血管的作用可能是通过抑制具有缩血管作用的前列腺素的释放和（或）增加具有扩张血管作用的前列腺素的产生而实现[14]。本研究首次将山莨菪碱用于预防 TCRA 术后再粘连的形成，以期从增加子宫内膜血流灌注方面，促进子宫内膜再生。研究表明，GH+654-2 组在增加子宫内膜厚度、改善月经方面，较对照组有明显疗效，说明 TCRA 术后联合应用生长激素和山莨菪碱可以有效促进子宫内膜的生长，有利于月经的恢复。但与 GH 组相比，两者差异均无统计学意义。在宫腔形态方面，GH+654-2 组的再粘连率低于对照组和 GH 组，但差异也无统计学意义。可能与本研究病例数较少、山莨菪碱用药剂量小及观察周期短等有关。

综上所述，在临床疗效方面，生长激素、山莨菪碱联合以往的综合辅助治疗方法，能够增加子宫内膜厚度，有利于月经的恢复及降低再粘连率。但是，在统计学意义上，单一联合生长激素或者生长激素联合山莨菪碱在降低宫腔再粘连率方面，与对照组比较没有差异，以及联合一种药物或者两种药物联合使用，在子宫内膜厚度及恢复月经方面，差异也没有统计学意义。这可能因为术后宫腔形态的恢复主要与术后采用的不断改进的综合辅助治疗措施有关。另外，宫腔的恢复需要一定过程，子宫内膜的生长受多因素的影响，在综合治疗的基础上加上一种或者两种药物，短期内难以达到令人满意的效果。最后，还可能与宫腔镜检查结果主要根据主观判断有关。研究中应用生长激素、山莨菪碱出现的不良反应较轻，并且很快缓解，因此，将生长激素、山莨菪碱用于 TCRA 术后是一种安全的治疗方法。

由于本研究临床病例较少，并且缺乏后续随访数据的比较，不足之处很多。例如，延长生长激素、山莨菪碱的用药时间及增加用药剂量是否可以取得更加满意的疗效，以及两者对妊娠结局等远期影响没有深入研究。本研究组将继续随访观察患者的远期预后，同时开展更大规模的临床观察。

参 考 文 献

[1] Tu CH，Yang XL，Qin XY，et al. Management of intrauterine adhesions：a novel intrauterine device[J]. Med Hypotheses，2013，81（3）：394-396.

[2] Roy KK，Baruah J，Sharma JB，et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet，2010，281（2）：355-361.

[3] 黄燕明，王 燕，郎 雁，等. 综合治疗中重度宫腔粘连的疗效观察[J]. 中国妇产科临床杂志，2015，16（1）：160-162.

[4] Lu S，Archer MC. Insulin-like growth factor binding protein-1 overexpression in transgenic mice inhibits hepatic preneoplasia[J]. Mol Carcinog，2003，36（3）：142-146.

[5] 黄向红，谭小军，贺艳坤，等. 生长激素改善冻融胚胎移植周期结局的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2011，27（7）：530-533.

[6] 牛洁婷. 冠脉内预防性应用山莨菪碱对急性下壁心肌梗死患者直接经皮冠脉介入治疗后冠脉微循环的影响[D]. 石家庄：河北医科大学，2013.

[7] Al-Inany H. Intrauterine adhesions[J]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica，2001，80（11）：986-993.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Chen CJ，Wang CW，Tzeng CR. Co-treatment with growth hormone（GH）may increase pregnancy rate in poor responders undergoing IVF/ET（phase II study）[J]. Fertility and Sterility，2013，100（3）：S518-519.

[11] 吴 芳，李慕军. 生长激素与子宫内膜发育关系的研究进展[J]. 医学综述，2011，17（0）：1453-1455.

[12] 胡银逢，卫 兵，宋恩学. 生长激素预防宫腔粘连分离术后再粘连的作用[J]. 安徽医科大学学报，2013，48（1）：1405-1407.

[13] Yu NB. Therapeutic experience of the application of anisodamine on acute lung injury[J]. Journal of Acute Disease，2016，5（5）：382-385.

[14] Hu DH，Liu HJ，Ma CT. Effects of hypoxia and anisodamine on products of TXA2 and PGI2 in cultured intra-pulmonary arteriolar smooth muscle cells[J]. Acta Physiologica Sinica，1997，49（6）：671-674.

（责任编辑：方 济）