临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.001232

中度宫腔粘连电切术后不同防粘连方式对生殖预后的影响

花向东，戚亚琴，顾小燕，王素敏，杨大震
（南京医科大学附属妇产医院妇科腔镜科，南京 210004）

【摘 要】目的：探讨中度宫腔粘连患者宫腔粘连电切术（transcervical resection of adhesion，TCRA）后不同防粘连方式对生殖预后的影响。方法：193 例中度宫腔粘连患者 TCRA 术后使用雌孕激素周期治疗，按术后防粘连方式分为球囊+上环组（79 例）、单独球囊组（60 例）和单独凝胶组（54 例）。调查患者的妊娠率、活产率、重复电切率，妊娠结局和产时并发症。结果：有生育要求者 184 例，共有 126 例妊娠（妊娠率 68.48%），3 组妊娠率（72.37%、75.86%、54.00%）差异有统计学意义（P=0.032）。3 组活产率（46.05%、50.00%、30.00%）差异无统计学意义（P=0.086）。3 组流产、早产、足月产率差异均无统计学意义；各组产后出血、胎盘粘连、前置胎盘、胎盘植入等并发症的发生率差异也均无统计学意义。结论：中度宫腔粘连患者 TCRA 术后不同防粘连方式生殖预后总体并无明显差异，但在术后妊娠率和活产率上，球囊+上环和单独球囊组可能高于单独凝胶组。

【关键词】宫腔粘连；防粘连；生殖预后
【中图分类号】R711.4 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-11-01

Effect of different adhesion preventing methods on reproductive outcomes after transcervical resection for moderate intrauterine adhesion

Hua Xiangdong，Qi Yaqin，Gu Xiaoyan，Wang Sumin，Yang Dazhen
（*Department of Gynecological Endoscope，Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University*）

【Abstract】***Objective***：To study the effect of different adhesion preventing methods on reproductive outcomes after transcervical resection for moderate intrauterine adhesion. ***Methods***：Totally 193 patients with moderate intrauterine adhesion after transcervical resection all used hormone cycles treatment. Patients were divided into three groups：balloon and ring group（79 cases），single balloon group（60 cases）and single gel group（54 cases）according to postoperative adhesion prevention methods. The pregnancy rate，live birth rate，repeated cutting rate，pregnancy outcomes and intrapartum complication were investigated. ***Results***：There were 184 cases having fertility requirement and a total of 126 cases had pregnancy（pregnancy rate=68.48%）. The pregnancy rates of three groups were 72.37%，75.86% and 54.00% with the statistical difference among three groups（P=0.032）. Live birth rates of three groups were 46.05%，50.00% and 30.00% with no significant difference among three groups（P=0.086）. There was no significant statistical difference in miscarriage rate，premature birth rate，full term yield rate，complications incidence of postpartum hemorrhage，placenta conglutination，placenta previa and placenta increta among three groups. ***Conclusion***：There is no statistical difference in reproductive outcomes of patients with moderate intrauterine adhesion after transcervical resection using different preventing methods. But the postoperative pregnancy rate and live birth rate of balloon and ring group and single balloon groups may be superior to single gel group.

【Key words】intrauterine adhesion；adhesion prevention；reproductive outcomes

宫腔粘连（intrauterine adhesion，IUA）又称子宫腔粘连综合征（asherman syndrome），是各种因素所致子宫内膜基底层损伤而引起的宫腔或宫颈管粘连，是目前临床常见而棘手的妇科疾病。随着性观念的转变、无痛人工流产技术的普及，IUA 发病率日益增加，且呈显著低龄化趋势。IUA 可引起不孕、习惯性流产、周期性下腹痛、月经异常等后果[1]，严重损害妇女的生育能力与生活质量，甚至还可影响子代的胚胎发育。如何减少 IUA 的发生、改善 IUA 患者的生育能力和生活质量是临床面临的重要问题。

作者介绍：花向东，Email：hxd_82@126.com，
研究方向：宫腔粘连、子宫发育异常的临床和基础研究。
通信作者：杨大震，Email：yang11880@qq.com。
基金项目：南京医科大学科技发展基金重点资助项目（编号：2013NJ-MU147）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1130.018.html（2017-04-26）

IUA的治疗手段有粘连组织的切除、宫腔再粘连的预防以及促进子宫内膜的再生[2]，其中宫腔再粘连的预防手段众多，主要有：宫内放置物理屏障如球囊、节育环和羊膜等；药物屏障如透明质酸钠凝胶和几丁醇等。这些方法在预防粘连复发的临床研究众多、效果褒贬不一。但对 IUA 术后生殖预后影响的系统调查和研究仍较缺乏。故本研究拟对本科室治疗的中度 IUA 患者进行回顾性分析，旨在呈现中度 IUA 患者手术治疗后生殖预后的现状以及不同防粘连方式对生殖预后的影响，为临床 IUA 防粘连方法的选择提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集从 2011 年 1 月至 2014 年 12 月首次在南京医科大学附属妇产医院妇科腔镜科住院行宫腔粘连电切术（transcervical resection of adhesion，TCRA）的 193 例中度 IUA 患者临床资料进行回顾性分析，患者均为首次行 TCRA，排除结核活动期，并无子宫发育畸形、黏膜下肌瘤、子宫内膜息肉等宫腔疾病以及心、肝、肺、肾等严重内科疾病合并症的患者。合并多囊卵巢综合征、卵巢巧克力囊肿、子宫腺肌病等疾病影响受孕的患者未纳入该研究；不孕症患者均术前行子宫输卵管碘油造影评估输卵管通畅情况，输卵管远端粘连或积水患者均未纳入该研究。有生育要求患者均月经规则或近期 B 超监测排卵无异常。

1.2 宫腔粘连分类标准

参照 1988 年美国生育协会 AFS 宫腔粘连评分系统[3]将评分为 5~8 分者纳入研究。

1.3 手术方法

1.3.1 术前准备 患者经宫腔镜检查确诊后，待至少 1 次月经来潮，于月经干净后 3~7 d 入院行 TCRA，如闭经者先排除妊娠、卵巢功能减退以及甲状腺功能减退等全身性疾病，术前完善实验室检查，排除手术禁忌和术后雌激素应用禁忌。于手术前晚宫颈管内放置一次性导尿管、无法置入者阴道后穹隆放置米索前列醇 600 μg，并于手术前 30 min 肌注间苯三酚 80 mg 软化宫颈。

1.3.2 手术经过 使用德国博威或日本奥林巴斯等离子宫腔镜电切设备，膨宫压力设定为 150 mmHg。术中采用静脉麻醉，取膀胱截石位，常规消毒铺巾后先用扩宫棒依次扩张宫颈至 10 号或 10.5 号，置入电切镜，首先观察宫腔，明确粘连的部位、性质和范围，予针状电极切开粘连，环状电极切除肌性或纤维结缔组织粘连，尽可能恢复正常子宫腔形态，暴露两侧输卵管开口，尽量避免损伤正常内膜，创面如有活动性出血予滚球电极止血。TCRA 手术均由经验丰富医生在全程 B 超监护下完成。

1.3.3 术后防粘连方式 术毕由手术医生选择预防粘连措施，具体有：①球囊+上环：术毕立即宫内置入 Foley's 球囊，根据宫腔大小注入生理盐水 3~5 mL，术后第 3 天取出球囊并放置金属圆环一枚；②单独球囊：术毕立即宫内置入 Foley's 球囊，根据宫腔大小注入生理盐水 3~5 mL，放置 7 d 后取出球囊；③单独凝胶：术毕立即宫内置入自交联透明质酸钠凝胶 3~5 mL。

1.3.4 术后处理及随访 手术后使用抗生素预防感染，术后第 1 天开始口服雌孕激素 2、3 个人工周期促进子宫内膜生长修复，剂量与周期方案设置为：戊酸雌二醇 6 mg/d×21 d、在人工周期最后 10 d 均加用地屈孕酮 20 mg/d，月经来潮第 3~5 d 开始下一周期，1~3 个周期后再次行宫腔镜检查，宫内有节育器者行取环术，同时了解术后宫腔恢复情况，如术中发现粘连则再次电切。

1.3.5 术后随访 宫腔镜检查前每次月经来潮门诊就诊，记录月经量，尤其是与术前月经量对比及有无周期性下腹痛，再次入院行宫腔镜检查时详细记录月经及服药情况，录入病历；宫腔镜检查时宫腔未见粘连带或见膜性粘连、宫腔大小形态正常、输卵管开口清晰则为治疗有效；如见致密粘连致宫腔形态异常、宫角封闭等情况则为无效，需重复电切，再次电切后宫内常规放置球囊 7 d 后取出，继续雌孕激素周期治疗，1 个月经周期后即行宫腔镜检查。如有生育要求患者在宫腔镜检查后常规建议监测排卵、生殖助孕。宫腔镜检查后以电话随访为主，妊娠者详细询问妊娠情况，随访终止，如未妊娠随访至 2016 年 2 月。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行分析，数值变量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用单因素方差分析；分类变量资料采用率表示，采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法。检验水准为 α=0.05。两两比较时检验水准为 α=0.05/比较次数。

2 结 果

2.1 一般情况及妊娠情况

193 例中度宫腔粘连患者术后采取了不同防粘连方式，有生育要求者 184 例，其中球囊+上环 79 例[有生育要求者 76 例，年龄（31.78±4.98）岁]，单独球囊 60 例[有生育要求者 58 例，年龄（31.71±4.51）岁]，单独凝胶 54 例[有生育要求者 50 例，年龄（31.98±4.05）岁]，3 组年龄差异无统计学意义（F=0.051，P=0.95）；共有 126 例成功妊娠，妊娠率 68.48%，3 组妊娠率（72.37%、75.86%、54.00%）差异有统计学意义（P=0.032），两两比较差异无统计学意义；3 组活产率（46.05%、50.00%、30.00%）差异无统计学意义（P=0.086）。重复电切率（1.63%、1.72%、4.00%）差异亦无统计学意义（P=0.861），见表 1。

表 1 中度 IUA 患者术后不同防粘连方式的妊娠情况

Tab.1 Pregnancies of moderate IUA by different methods of preventing adhesion after TCRA

防粘连方式	要求生育例数	妊娠患者例数	活产患者例数	重复电切例数
球囊 + 上环	76	55	35	2
单独球囊	58	44	29	1
单独凝胶	50	27	15	2
χ^2 值		6.853	4.898	0.654
P 值		0.032[a]	0.086	0.861[b]

注：a，3 组妊娠率差异有统计学意义（$P<0.05$）；两两比较差异无统计学意义：球囊 + 上环组与单独球囊组相比，$P=0.648$；球囊 + 上环组与单独凝胶组相比，$P=0.034$；单独球囊与单独凝胶组相比，$P=0.017$（$\alpha'=0.016\ 7$）；b：确切概率法检验

2.2 妊娠结局

126 例妊娠患者中，球囊+上环组、单独球囊组和单独凝胶组的流产率（7.27%、25.00%、40.74%）、早产率（4.55%、13.64%、22.22%）和足月产率（90.91%、54.55%、33.33%）差异均无统计学意义（$P=0.346$、$P=0.634$、$P=0.190$），见表 2。

表 2 中度 IUA 患者术后不同防粘连方式的妊娠结局

Tab.2 Pregnancy outcomes of moderate IUA by different methods of preventing adhesion after TCRA

防粘连方式	妊娠例数	流产例数	早产例数	足月产例数
球囊 + 上环	55	15	8	28
单独球囊	44	11	6	24
单独凝胶	27	11	6	9
χ^2 值		2.168	1.119	3.228
P 值		0.346[a]	0.634[a]	0.190[a]

注：a，确切概率法检验

2.3 分娩并发症

81 例分娩患者中，各组产后出血（2.78%、50.00%、53.33%）、胎盘粘连（2.78%、53.33%、40.00%）、前置胎盘（6.67%、13.33%、13.33%）、胎盘植入（2.78%、3.33%、0.00%）等产时并发症的发生率差异亦无统计学意义（$P=0.967$、$P=0.660$、$P=0.920$、$P=1.000$），见表 3。

3 讨 论

宫腔粘连的分类最常用的是 1988 年美国生育协会的分类方法，它评分操作简单，将月经情况、粘连范围和性质纳入评分，临床应用最为广泛，缺点是评价相对单一、没有对输卵管开口等情况纳入评分。另外还有 1978 年 March 评分法，1995 年欧洲妇科内镜学会评分标准和 2000 年 NasrAL 宫腔镜评分，但目前尚无任何一种分级评分标准得到国际范围内的采纳，每种评分标准均存在自身缺陷，2015 年宫腔粘连临床诊疗中国专家共识参照了美国生育协会与欧洲妇科内镜学会提出的评分量表，结合宫腔粘连治疗效果及影响因素，同时纳入与治疗结局密切相关的临床指标，提出了中国宫腔粘连分级的评分标准，在今后的临床研究中，我们可以按此分类来进行相关研究。

TCRA 术后粘连复发是影响生殖预后的重要因素，如何规范、标准地制定预防再粘连的方案，国际上尚无统一定论。目前临床常用的方案是放置屏障如宫内节育器、Foley's 球囊、生物学材料等配合雌激素大剂量冲击以促使内膜生长修复。物理屏障中以宫内节育器应用最为广泛。最新一项 Meta 分析[4]证实宫内节育器对不同程度粘连均有效，联合使用其他辅助手段能使中重度患者最大限度获益。但也有学者认为，炎症反应参与宫腔粘连形成，宫内节育器会加重炎症反应发生，术后 5 d 是粘连易形成期，长期放置宫内节育器并不能减少粘连，反而取环会增加炎症发生风险。除宫内节育器外，Foley's 球囊也是屏障防粘连的有效方式，宫腔粘连术后宫内放置球囊可改善患者的月经和生育[5]；有报道称术后放置 Foley's 球囊比宫内节育器在预防粘连复发上效果更好[5-6]。究其原因可能是球囊注水后使宫腔均匀性扩张，增加子宫弹性，加大与子宫壁贴合面

表 3 中度 IUA 患者术后不同防粘连方式的分娩并发症

Tab.3 Delivery complications of moderate IUA by different methods of preventing adhesion after TCRA

防粘连方式	分娩例数	前置胎盘例数	产后出血例数	胎盘粘连例数	胎盘植入例数
球囊 + 上环	36	6	19	19	1
单独球囊	30	4	15	16	1
单独凝胶	15	2	8	6	0
χ^2 值		0.236	0.067	0.832	0.627
P 值		0.920[a]	0.967	0.660	1.000[a]

注：a，确切概率法检验

积，在子宫内膜修复早期，即粘连易形成期使子宫各壁新鲜创面分开起到屏障保护作用。宫内置入球囊时限一般控制在 10 d 内，因为时间越长，感染可能性越大，本研究中球囊常规放置 7 d。透明质酸钠凝胶作为新兴生物学材料受到临床医生青睐，它能减轻炎症反应，抑制出血和炎性渗出，从而抑制纤维蛋白沉积，使创面得以修复，广泛用于眼科、骨科、整形科等。但在 TCRA 术后，对其防粘连效果存有争议。有研究认为[7]，术后应用透明质酸钠凝胶能降低粘连复发率；另有研究指出[6]，透明质酸钠凝胶防粘连效果明显差于宫内节育器和球囊，与无措施对照组差异无统计学意义。2015 年宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[8]指出各种防粘连方式均缺乏大样本随机对照研究，要酌情选择联合预防措施。

在既往研究中对各种防粘连方式再粘连的研究较多，但在研究上述各种防粘连效果优劣，尤其是对生殖预后影响相对较少，因此本研究回顾了我科在既往四年中使用不同防粘连方式的妊娠结局和产时并发症。结果显示：3 组在妊娠率上差异有统计学意义；在活产、足月产、流产、早产及产时并发症的发生率上差异无统计学意义。在本研究中，自交联透明质酸钠凝胶组妊娠率明显低于另外 2 组，而活产率可能受病例数的影响虽无统计学意义，但也低于另外 2 组，提示术后单独应用自交联透明质酸钠凝胶的妊娠率和活产率可能低于球囊+上环或单独球囊，本研究中自交联透明质酸钠凝胶组的患者病例数较少，有待后续临床增加样本量后进一步探讨其疗效。同时，近一年也在临床上尝试球囊结合自交联透明质酸钠凝胶预防中度特别是重度宫腔粘连的复发，预防粘连短期效果良好，有待长期随访评估疗效及生殖预后。该部分研究设计缺陷在于虽然将常用的 3 种方式进行对比，但未设置对照组，即不采取任何措施，不能反映上述防粘连方式能真正使患者获益。同时任何一种防粘连物理屏障均有其各自的缺点，所以临床上有许多医生在尝试不同材料和形状的屏障使用，部分已进入临床前研究，有望尽快投入临床使用，我们也期望能找到一种完美的避免宫腔粘连术后再粘连的有效方法。

在雌激素的应用上，2015 年宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[8]中推荐：戊二酸雌二醇 2~4 mg/d 或等效激素同时联合其他辅助治疗措施（推荐等级C）；AAGL 指南也推荐结合雌激素（妊马雌酮）2.5 mg/d（相当于戊酸雌二醇 8 mg/d）2~3 周期（推荐等级B）。本研究中，在中度宫腔粘连患者的术后雌激素用量上选择 6 mg/d 连续使用 21 d、人工周期后 10 d 添加地屈孕酮 20 mg/d 的方法，符合指南和共识中的推荐剂量。但考虑雌激素剂量的应用推荐等级较低，仍存在争议，所以还需要临床大样本随机对照研究来进一步证实。

总之，中度宫腔粘连术后仍有较高的妊娠率，但流产率居高不下，产时胎盘粘连和产后出血时有发生，值得我们重视。在本研究中，3 种防粘连方式生殖预后总体无统计学差异，但术后单独应用自交联透明质酸钠凝胶的妊娠率和活产率可能低于球囊+上环或单独球囊，将在后续研究中不断扩大样本量，为临床决策提供更加有力的证据和参考。

参 考 文 献

[1] March CM. Asherman's syndrome[J]. Semin Reprod Med，2011，29（2）：83-94.

[2] Gargett CE，Healy DL. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome[J]. J Hum Reprod Sci，2011，4（2）：49-52.

[3] No authors listed. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions，distal tubal occlusion，tubal occlusion secondary to tubal ligation，tubal pregnancies，müllerian anomalies and intrauterine adhesions[J]. Fertil Steril，1988，49（6）：944-955.

[4] Salma U，Xue M，Md Sayed AS，et al. Efficacy of intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions[J]. Biomed Res Int，2014，2014：589296.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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（2）：881-887.

（责任编辑：方 济）