临床研究 DOI :10.13406/j.cnki.cyxb.001224

交联透明质酸钠凝胶在预防宫腔粘连术后再粘连中的应用

黄燕明[1],王　燕[1],杜　欣[1],姚冬梅[1],阳　艳[1],董　毅[1],舒　茵[1],段　华[2]
(1. 湖北省妇幼保健院妇科,武汉　430070 ;2. 首都医科大学附属北京妇产医院,北京　100006)

[摘　要]目的 :探讨交联透明质酸钠凝胶在预防中重度宫腔粘连（intrauterine adhesion,IUA）术后再粘连中应用的效果。方法 :采用前瞻性随机对照设计,选取 2016 年 1 月至 2016 年 6 月湖北省妇幼保健院收治的中重度宫腔粘连患者 52 例,随机分为 2 组。所有患者均行宫腔镜下宫腔粘连分离术（transcervical resection of adhesions,TCRA）。观察组 :26 例,术毕宫腔放置 Foley 球囊+宫腔用交联透明质酸钠凝胶,次日取出球囊,1 周后复查宫腔镜并再次注入交联透明质酸钠凝胶 ;对照组 :26 例,术毕放置 Foley 球囊+普通医用透明质酸钠,术后 1 周取出球囊,复查宫腔镜并放置宫内节育器。所有患者均行人工周期治疗,每月行宫腔镜复查。观察术后 3 个月 2 组患者宫腔恢复、宫腔再粘连及月经改善情况。结果 :观察组宫腔恢复率 80.8%（21/26）,对照组宫腔恢复率 50.0%（13/26）,差异有统计学意义（P=0.02）。观察组宫腔再粘连率 3.8%（1/26）,对照组 26.9%（7/26）;观察组月经改善率 84.6%（22/26）,对照组 61.5%（16/26）,但 2 组比较,差异无统计学意义（P>0.05）。2 组治疗效果比较,经 U 检验差异有统计学意义（P=0.01）。结论 :TCRA 术后宫腔使用交联透明质酸钠凝胶作为生物屏障,辅助雌激素修复子宫内膜可有效改善宫腔恢复率及 IUA 治疗效果,是预防宫腔再粘连的有效方法。

[关键词]宫腔粘连 ;透明质酸 ;宫腔镜检查
[中图分类号]R711.74　　[文献标志码]A　　[收稿日期]2016-10-02

作者介绍 :黄燕明,Email :389680285@qq.com,
研究方向 :微创妇科及妇科内分泌。
通信作者 :王　燕,Email :echowy12@163.com。
基金项目 :湖北省科技厅自然科学基金资助项目 编号 :2011CDC070)。
优先出版 :http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1027.002.html (2017-04-26)

2001,80 (6) :986-993.、
[3] 唐　奕,张　红,卢光琇,等. 生长激素在卵巢低反应患者中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志,2013,23 (5) :52-53.
[4] 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 (1) :415-416.
[5] 任　娟,卫　兵,宋恩学,等. 生长激素受体在宫腔粘连患者子宫内膜组织中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报,2015,50 (1) :1004-1007.
[6] 吴云燕,方淑英. 医用几丁糖预防宫腔再粘连的临床分析[J]. 中国微创外科杂志,2013,13 (2) :1086-1088.
[7] 潘赢政,池余刚. 宫腔粘连分离术后的治疗进展[J].山东医药,2014,54 (13) :92-97.
[8] Izumi Y,Yamamoto M,Kawamura M,et al. Cross-linked poly (gamma-glutamic acid) attenuates peritoneal adhesion in a rat model [J].Surgery,2007,141 (5) :678-681.
[9] Dinarvand P,Hashemi SM,Seyedjafari E,et al. Function of poly (lactic-co-glycolic acid) nanofiber in reduction of adhesion bands[J]. J Surg Res,2012,172 (1) :e1-9.
[10] Poole JH. Adhesions following cesarean delivery :a review of their occurrence,Consequences and preventative management using adhesion barriers[J]. Womens Health (Lond),2013,9 (5) :467-477.
[11] Tinelli A,Malvasi A,Guido M,et al. Adhesion formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier [J]. Fertili Steril,2011,95 (5) :1780-1785.
[12] 何援利,乔　琳,章正广,等.置入防粘连膜与否在中重度宫腔粘连治疗中的效果分析 [J]. 广东医学,2013,34 (8) :2779-2783.
[13] Temiz A,Ozturk C,Bakunov A,et al. A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair :oxidised regenerated cellulose (Interceed),an absorbable adhesion barrier[J]. Int Orthop,2008,32 (3) :389-394.
[14] Takagi K,Tauchiya T,Araki M,et al. Novel biodegradable power for preventing postoperative pleural adhesion[J]. Jsurg Res,2013,179 (1) :13-19.
[15] Cai H,Li H,He Y. Interceed and estrogen reduce uterine adhesions and fibrosis and improve endometrial receptivity in a rabbit model of intrauterine adhesions[J]. Reproductive Sciences,2016,23 (9) :1208-1216.

责任编辑 :方　济)

Application of crosslinked sodium hyaluronate gel in the prevention of readhesion among patients after transcervical resection of adhesions

Huang Yanming[1]，*Wang Yan*1，*Du Xin*[1]，*Yao Dongmei*[1]，*Yang Yan*[1]，*Dong Yi*[1]，*Shu Yin*[1]，*Duan Hua*[2]

（1. *Department of Gynecology*，*Hubei Province Maternal and Children Hospital*；

2. *Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital*，*Capital Medical University*）

【Abstract】***Objective***：To evaluate clinical efficacy of crosslinked sodium hyaluronate gel to prevent re-adhesion for patients with moderate to severe intrauterine adhesion（IUA）after transcervical resection of adhesions. ***Methods***：A prospective，randomized and controlled trial was designed. Fifty-two patients with moderate to severe IUA underwent transcervical resection of adhesions in Hubei Province Maternal and Children Hospital from Janunary 2016 to June 2016 were enrolled for the study and were randomly divided into two groups（observation group：26 cases，control group：26 cases）. In the observation group，Foley balloon catheter and crosslinked sodium hyaluronate gel were introduced to intrauterine after operation，and the Foley balloon catheter was pulled out next day. Second-look hysteroscopic examination was performed at a week later and crosslinked sodium hyaluronate gel was given to intrauterine again at the same time. In the control group，Foley balloon catheter and common medical sodium hyaluronate gel were introduced to intrauterine after operation. Second-look hysteroscopic examination was performed and the Foley balloon catheter was pulled out at a week later，meanwhile，an intrauterine device was given to intrauterine. Artificial cycle treatment and second-look hysteroscopic examination monthly was performed to all patients. All cases were observed the shape of uterus cavity and menstruation at three months postoperatively. ***Results***：In the observation group，the rate of recovery of uterus cavity was 80.8%（21/26）and it was 50.0%（13/26）in the control group，with statistical significant differences（P=0.02）. In the observation group，the incidence of moderate to severe IUA（3.8%）was lower than that（26.9%）in the control group；The rate of menstrual improvement 84.6%（22/26）and it was 61.5%（16/26）in the control group. There was no statistical significant differences between two groups（P>0.05）. The therapeutic effect in the observation group was significantly higher than that in control group（P=0.01）. ***Conclusion***：It can improve the rate of recovery of uterus cavity and therapeutic effect efficiently that crosslinked sodium hyaluronate gel as intrauterine biological barrier assists estrogen in restoration of endometrium. It is a promising way to prevent re-adhesion after transcervical resection of adhesions.

【Key words】intrauterine adhesion；sodium hyaluronate gel；hysteroscopy

宫腔粘连又称子宫腔粘连综合征（Asherman syndrome，AS），是由于子宫内膜基底层受损引起宫腔部分或全部粘连，继而出现月经过少、闭经、不孕、复发性流产、周期性腹痛等临床症状，严重影响育龄妇女的生殖健康[1]。以宫腔镜宫腔粘连电切术（transcervical resection of adhesions，TCRA）为主，术后辅以宫内节育器、Foley 球囊及透明质酸钠等作为宫腔屏障，雌激素促进内膜修复的综合治疗方法在临床取得了较好的治疗效果[2-3]。但是，TCRA 术后宫腔再粘连仍是 IUA 治疗未解的难题。本研究使用交联透明质酸钠凝胶作为生物屏障，运用于 TCRA 术后预防再粘连，取得了较为明显的疗效，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2016 年 1 月至 2016 年 6 月湖北省妇幼保健院中重度 IUA 患者 52 例，所有病例均经本院宫腔镜确诊为肌性或结缔组织性粘连并分度，排除内外科合并症、泌尿生殖系统急性炎症、恶性肿瘤及子宫畸形，全部患者根据随机数字表随机分为观察组和对照组，每组各 26 例。2 组患者的年龄、孕次、体质量指数（body mass index，BMI）及 IUA 分度等基线资料比较，差异均无统计学意义（P>0.05），具有可比性。见表 1。本研究通过本院临床研究伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

参考欧洲妇科内镜协会的 IUA 诊断分类方法。Ⅰ度：宫腔内多处有纤细膜样粘连带，两侧宫角及输卵管开口正常；Ⅱ度：子宫前后壁间有致密的纤维束粘连，两侧宫角及输卵管开口可见；Ⅲ度：纤维索状粘连致部分宫腔及一侧宫角闭锁；Ⅳ度：纤维索状粘连致部分宫腔及两侧宫角闭锁；Va 度：粘连带瘢痕化致宫腔极度变形及狭窄；Vb 度：粘连带瘢痕化致宫腔完全消失。Ⅰ~Ⅱ度为轻度粘连，Ⅲ度为中度粘连，Ⅳ~Ⅴ度为重度粘连[4]。

1.3 方法

术前常规宫颈预处理。2 组均行 TCRA 手术，采用气管插管+静脉复合全身麻醉，在腹腔镜和（或）B 超监护下，采用德国 STORZ 自动连续灌流式宫腔镜电切器械，用针状电极和环状电极配合电切，分离切除粘连瘢痕组织，尤其需要注

意保护残存的内膜。分离完全的标志为宫腔基本恢复正常大小及形态，双侧宫角可显示，输卵管开口可见或不可见。

观察组：术毕宫腔注入宫腹用交联透明质酸钠凝胶 3 mL 并留置 Foley 球囊，次日取出球囊，术后 1 周宫腔镜复查并再次注入交联透明质酸钠凝胶。

对照组：术毕宫腔注入普通医用透明质酸钠 3 mL 并留置Foley 球囊，术后 1 周取出球囊，复查宫腔镜并放置宫内节育器。

2 组患者术后给予相同方案的抗生素及人工周期（戊酸雌二醇 4~6 mg/d，连续 21 d+后 5 d 黄体酮胶囊 200 mg/d）治疗，每月行宫腔镜复查。比较术后 3 个月 2 组患者宫腔恢复率、再粘连率月经改善率及治疗效果。

1.4 术后随访及疗效标准

术后 3 个月内每月定期复诊，观察月经情况、宫腔恢复情况及不良反应。月经改善的标准根据随访医师目测和患者自身感受，与术前月经比较，月经量恢复正常，或由无到有，或由少到多，为月经改善。宫腔恢复的标准是宫腔形态及大小正常或基本正常，双侧宫角和（或）输卵管开口可见[5]。宫腔仍中到重度粘连者为宫腔再粘连。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料以 n（%）表示。2 组患者年龄、孕次、BMI 均数间比较采用 t 检验；2 组中重度 IUA 所占比率，术后 3 个月 2 组患者宫腔恢复率、再粘连率、月经改善率的比较采用卡方检验；2 组治疗效果比较采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准均为 α=0.05。

2 结 果

2.1 2 组患者宫腔恢复、再粘连及治疗效果比较

2 组患者术后宫腔情况见表 2。观察组宫腔恢复率为 80.8%（21/26），对照组的宫腔恢复率为 50.0%（13/26），差异有统计学意义（χ^2=5.44，P=0.02）。术后宫腔再粘连者观察组占 3.8%（1/26），对照组 26.9%（7/26），但经统计分析，2 组差异无统计学意义（χ^2=3.69，P=0.06）。Mann-Whitney U 检验显示 2 组治疗效果差异有统计学意义（Z=-2.53，P=0.01）。

2.2 2 组月经改善情况比较

观察组月经改善 22 例，月经改善率 84.6%，对照组月经改善率 61.5%，但经统计分析，2 组差异无统计学意义（χ^2=3.52，P=0.06）。2 组患者均未出现不良事件和并发症。

3 讨 论

IUA 常继发于宫腔手术及操作，90%以上 IUA 系刮宫损伤子宫内膜基底层所致。随着流产刮宫手术的增加，IUA 的发病率逐渐上升。中晚孕引产术后清宫、宫内残留清宫、多次宫腔操作、稽留流产等是重度 IUA 发生的高危因素[6]。IUA 尤其是中重度 IUA 治疗周期长，预后欠佳，严重影响患者的身心健康。TCRA 为治疗宫腔粘连的标准方法，它是在直视下有针对性地分离或切除宫腔粘连，使患者术后恢复正常宫腔形态及正常月经周期。然而，TCRA 术后再粘连仍是 IUA 治疗未解的难题，据统计，IUA 术后复发率为 3.1%~23.5%，重度者可达到 20%~62.5%[4,7]。目前，预防 TCRA 术后再粘连的方法除了雌激素促进子宫内膜修复外，以宫内节育器、Foley 球囊及透明质酸钠等构建宫腔屏障是常用的方法。

我院中重度 IUA 治疗通常采用以 TCRA 手术为主的综合治疗，即先行 TCRA 手术，术毕宫腔内注入透明质酸钠，留置 Foley 球囊，术后补充雌激素行人工周期，1 周后复查宫腔镜，拔除 Foley 球囊，放置宫内节育器[8-9]，取得了较好的治疗效果。然而，各种宫腔屏障均有不尽如人意之处，如宫内节育器不能完全隔离宫腔，可引起无菌性炎症，导致新生粘连，甚至节育器嵌顿于致密的新生粘连组织内，造

表 1 2 组患者术前基本情况比较

Tab.1 Comparison of two groups of patients before operation

组别	例数	年龄（岁）	孕次	BMI（kg/m²）	IUA分度（n，%）	
					中度	重度
观察组	26	31.1±4.3	3.5±2.6	20.9±1.5	14（53.8）	12（46.2）
对照组	26	30.6±4.6	3.1±2.8	21.4±1.8	15（57.7）	11（42.3）
t/χ^2 值		0.40	0.53	1.09	0.08	
P 值		0.69	0.60	0.28	0.78	

表 2 2 组患者术后宫腔情况（n，%）

Tab.2 Severity of intrauterine adhesions of two groups of patients postoperation（n，%）

组别	无粘连	轻度粘连	中度粘连	重度粘连	Z 值	P 值
观察组（n=26）	21（80.8）	4（15.4）	1（3.8）	0（0.0）	-2.526	0.012
对照组（n=26）	13（50.0）	6（23.1）	4（15.4）	3（11.5）		

成取器困难；Foley 球囊可以将宫腔完全隔离，但可能压迫内膜影响血液循环，而且长时间留置易引起感染。

透明质酸是一种酸性黏多糖，广泛分布于人体组织中。医用透明质酸钠凝胶属多糖类材料，是糖醛酸己糖胺的线性结构，它可以形成隔离屏障，发挥止血、抑菌、抗炎、促进创面愈合等作用，作为一种防粘连剂近年在眼科、关节及盆腹腔手术中得到广泛应用[10]。但是，由于透明质酸钠为流体状，在人体内的降解半衰期为 1~2 d，不能在粘连形成的关键时期起作用。本研究所采用的宫腔用交联透明质酸钠凝胶是通过自交联，将普通透明质酸钠本身的线性分子结构转变成稳定的三维网状结构，提高了黏稠度，使其在人体内的完全降解吸收时间延长至 7 d以上，因此能够在子宫内膜修复的关键阶段持续发挥作用，显著减少炎症反应，防止术腔粘连和瘢痕形成，促进内膜上皮化，从而减少再粘连的概率，促进月经恢复，并且因其未添加任何外部物质，保证了其良好生物相容性和安全性[11]。Guida 等研究了 132 例宫腔镜手术患者，发现使用交联透明质酸钠可以显著减少术后宫腔粘连的发生率及宫腔粘连的严重程度[12]。AAGL 在 2010 年的宫腔粘连实践指南中也指出，交联透明酸钠凝胶由于具有很高的活性和长时间停留在宫腔的特点，可以有效地预防宫腔粘连的形成[13]。

本研究将宫腔用交联透明质酸钠凝胶作为生物屏障应用于 TCRA 术后配合雌激素预防宫腔再粘连，结果显示，观察组宫腔恢复率明显高于对照组，差异有统计学意义；观察组再粘连率低于对照组，月经恢复率高于对照组，但 2 组比较差异无统计学意义，考虑与本组研究样本量有限有关；2 组治疗效果比较，差异有统计学意义。总之，宫腔用交联透明质酸钠凝胶对预防中重度宫腔粘连手术后再粘连的效果值得期待。

实践中本研究组观察到，交联透明质酸钠凝胶黏度大，类似果冻状，推注时阻力明显增加，注入宫腔后不易流出，也不因吸收血液、渗液而被稀释，可以很好地契合宫腔形态保留于宫腔内。1 周后宫腔镜检，可见术腔清洁、宫腔轮廓清晰，有效保持了手术成果，血痂及炎性渗出物均少，因此减少了创面结痂及瘢痕形成的条件，为雌激素有效发挥作用创造了有利的宫腔环境，因而子宫内膜在雌激素作用下在宫腔创面逐渐增生，有效减少了术后再粘连的发生。

当然，本研究组仍然强调，IUA 尤其是中重度 IUA，需要综合治疗，手术、雌激素补充和宫腔屏障构造各个环节相辅相成，方能达到最佳治疗效果。手术成功是 IUA 治疗的坚实基础，尤其是重度 IUA，应该充分认识其手术难度和风险，由具备娴熟宫腔镜技巧的医师精心、细腻操作，在达到恢复宫腔形态大小目的的同时，最大限度保护残存内膜，术后辅以有效治疗措施，才能取得最佳疗效。本组资料表明，宫腔用交联透明质酸钠凝胶作为生物屏障配合雌激素口服在 TCRA 手术后的应用，为改善中重度 IUA 疗效带来了新的希望，本研究组还将继续扩大样本量进一步深入研究，以探索更为科学的结论。

参 考 文 献

[1] 夏恩兰. 宫腔镜学及图谱[M]. 第 2 版. 郑州：河南科学技术出版社，2009：279-297.

[2] Myers EM，Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea[J]. Fertil Steril，2012，97（1）：160-164.

[3] Tsui KH，Lin LT，Cheng JT，et al. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome[J]. Taiwan J Obstet Gynecol，2014，53（3）：372-375.

[4] Yu D，Wong Y，Cheong Y，et al. Asherman syndrome-one century later[J]. Fertil Steril，2008，89（4）：759-779.

[5] Berman JM. lntrauterine adhesions[J]. Semin Reprod Med，2008，26（4）：349-355.

[6] 贺斯黎，肖松舒，邓新粮，等. 重度宫腔粘连危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志，2015，50（1）：54-56.

[7] Healy MW，Schexnayder B，Connell MT，et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy：a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol，2016，215（3）：267-275.

[8] 黄燕明，王 燕，郎 雁，等. 宫腔粘连综合治疗 218 例预后分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2015，31（1）：1025-1028.

[9] 王 燕，陈 璐，黄燕明，等. 宫腔镜在诊治宫腔粘连中的应用价值[J]. 生殖与避孕，2014，34（2）：1026-1030.

[10] Trabucchi E，Pallotta S，Morini M，et al. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing[J]. Int J Tissue React，2002，24（2）：65-71.

[11] Chen Q，Sun G，Wang Y，et al. The evaluation of two new hyaluronan hydrogels as nasal dressing in the rabbit maxillary sinus[J]. Am J Rhinol Allergy，2012，26（2）：152-156.

[12] 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.

[13] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report：practice guidelines for management of intrauterine synechiae[J]. J Minim Invasive Gynecol，2010，17（1）：1-7.

责任编辑：方 济）