临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.001229

# 小剂量阿司匹林对重度宫腔粘连术后子宫内膜容受性及妊娠结局的影响

文燕青，池余刚，刘禄斌，雷　丽，兰　易，杨晓煜，何　萍
（重庆市妇幼保健院妇产科 重庆　400020）

【摘　要】目的：探讨小剂量阿司匹林对于重度宫腔粘连电切术后子宫内膜容受性的影响。方法：采用前瞻性随机单盲的方法，将我院宫腔镜下确诊为重度宫腔粘连并实施宫腔粘连电切术+宫腔球囊置入术后的 125 例患者随机分为研究组（A 组）和对照组（B 组），A 组 65 例，术后给予补佳乐 3 mg，3 次/d+阿司匹林 75 mg，1 次/d，连续治疗 1 个月；B 组 60 例，给予补佳乐 3 mg，3 次/d，连续治疗 1 个月。观察 2 组患者排卵日子宫内膜厚度、子宫内膜类型、子宫内膜容积、子宫动脉血流阻力指数（resistance index，RI），子宫动脉搏动指数（pulsed index，PI），术后 1、3 个月复查宫腔镜检查，随访妊娠结局。结果：①A 组患者排卵日子宫内膜厚度较 B 组厚（$P$=0.000），A 型内膜所占比例高于 B 组（$P$=0.004），差异具有显著性；RI，PI 明显低于 B 组，差异具有显著性（$P$=0.000）。②2 组患者子宫内膜容积差异无显著性（$P$=0.474）。③术后 3 个月 A 组宫腔形态恢复总有效率为 60.0%（39/65），B 组宫腔形态恢复总有效率为 41.7%（25/60）（$P$=0.040），差异有统计学意义。④术后随访 6~12 个月，A 组中 35 例试孕，已妊娠 15 例，B 组 21 例试孕，已妊娠 6 例（$P$=0.033）。结论：重度宫腔粘连电切术后小剂量阿司匹林联合大剂量补佳乐口服可以明显改善其子宫内膜容受性，提高术后试孕患者妊娠率。

【关键词】阿司匹林；宫腔粘连；子宫内膜容受性；子宫动脉阻力指数；子宫动脉搏动指数
【中图分类号】R711　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-11-13

# Effect of low-dose aspirin on endometrial receptivity and pregnancy outcome of severe intrauterine adhesion after surgery

*Wen Yanqing，Chi Yugang，Liu Lubin，Lei Li，Lan Yi，Yang Xiaoyu，He Ping*
（*Department of Gynaecology and Obstetrics，Chongqing Health Center for Women and Children*）

【Abstract】***Objective***：To evaluate the influence of low-dose aspirin on endometrial receptivity and pregnancy outcome of severe intrauterine adhesions after surgery. ***Methods***：Totally 125 women with severe intrauterine adhesion treated by transcervical resection and Foley balloon were divided into 2 groups randomly：65 cases in group A were given progynova 3 mg，three times a day and aspirin 75 mg per day，while group B were treated with progynova only，both groups continued for one month. Endometrial thickness，type of endometrial，endometrial volume，the resistance index（RI）and pulsed index（PI）were observed. Hysteroscopy was performed after one and three months，and pregnancy outcome was followed up. ***Results***：①Endometrium thickness was thicker in group A than in group B on the day of ovulation（$P$=0.000）and the proportion of type A endometrium was higher in group A than in group B，with significant differences（$P$=0.004）. Values of RI and PI were lower in group A than in group B，with significant differences（$P$=0.000）. ②There was no significant difference in endometrial volume between the two groups（$P$=0.474）. ③The effective rate in recovery of uterine cavity shape at 3 months postoperatively was 60.0%（39/65）in group A and 41.7%（25/60）in group B（$P$=0.040）. ④All cases were followed up for 6-12 months：25 cases in group A had gestation，15 cases had pregnancy；21 cases in group B had gesration，6 cases had pregnancy（$P$=0.033）. ***Conclusion***：Low-dose aspirin can obviously improve the endometrial receptivity and pregnancy outcome of severe intrauterine adhesions after surgery.

【Key words】aspirin；intrauterine adhesion；endometrial receptivity；resistance index of uterine artery；pulsed index of uterine artery

作者介绍：文燕青，Email：wenyanqing19857@163.com，研究方向：妇科。
通信作者：池余刚，Email：chiyugang@163.com。
基金项目：重庆市卫生局科研资助项目（编号：20142099）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1122.012.html（2017-04-26）

宫腔粘连（intrauterine adhesion，IUA）是指人工流产术等宫腔操作引起子宫内膜基底层受损，进而导致宫腔前后壁相互粘连的病理现象。经量过少或闭经是其主要表现，亦可导致周期性下腹痛、不孕及反复流产，对育龄妇女的生育能力危害极大[1-2]。宫腔粘连术后粘连复发率高，目前主要从以下两方面着手预防粘连复发：①通过建立物理屏障阻止子宫前后壁内膜创面接触；②通过药物治疗促进创伤部位子宫内膜生长，再生的子宫内膜便可防止粘连复发。宫腔粘连术后大剂量雌激素的使用对促进子宫内膜生长的有效性是公认的。目前对于重度宫腔粘连术后的治疗，受到越来越多临床医师的关注。近年来，我院妇科对重度宫腔粘连的患者在宫腔镜粘连分离术后予以小剂量阿司匹林联合大剂量补佳乐治疗方面，取得了较为满意的临床效果，现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及分组

选择本院 2015 年 5 月至 2016 年 5 月宫腔镜确诊为宫腔重度粘连的 125 例育龄期妇女为研究对象，其中闭经患者 65 例，经量明显减少（即月经成点滴状或经期缩短不足 2 d，一次月经量少于 10 mL）者 60 例，这 125 例研究对象中有 34 例患者同时合并宫颈管粘连。宫腔粘连按照 AFS 诊断标准与分类方法[3]，依照诊疗顺序按照数字单双数逐次入组并签好患者知情同意书，患者月经周期规则，近 3 个月内未服用任何激素类药物。125 例患者均由同一专业宫腔镜医师完成粘连分离手术，术后予保留宫腔球囊 5 d，球囊内含液体 4 mL，同时术后给予注射用头孢硫脒 2 g 静脉滴注，2 次/d，连续 2 d，复查血常规正常后改为口服抗生素，直至球囊取出。根据应用术后口服不同的药物分为 A 组 65 例，术后口服补佳乐 3 mg，3 次/d+阿司匹林 75 mg，1 次/d，连续 1 个月；B 组 60例，术后口服补佳乐 3 mg，3 次/d，连续 1 个月。2 组患者在年龄、月经周期、体质指数、术前 AFS 评分等方面的差异无统计学意义（$P$>0.05）。见表 1。

### 1.2 观察指标及方法

2 组研究对象均在口服药物后第 8 天开始使用阴道超声定期监测卵泡发育，当优势卵泡消失日作为排卵日，阴道超声测量排卵时子宫内膜厚度及子宫内膜类型。术后连续用药 1 个月后停药，记录经量情况；术后第 1 个月和第 3 个月月经干净后 3~5 d，再次宫腔镜检查了解宫腔形态及疗效；随访至术后 6~12 个月，无失访者。停药后继续随访月经量情况，宫腔镜评估宫腔形态、内膜厚度后推荐试孕时间，试孕 3 个月随访妊娠及妊娠情况。观察指标：①按 Ziegler 法检测子宫内膜厚度及子宫内膜类型。②子宫内膜容积测定：使用 GEVoluson 730 彩色多普勒超声，利用容积计算程序分析软件（VOCAL），连续测量 3 次，取其平均值。③子宫动脉血流阻力指数（resistance index，RI）及子宫动脉搏动指数（pulsed index，PI）测定方法[4]：在子宫颈内口水平纵向扫描，彩色超声仪自动进行多普勒频谱的图像分析，获得血流的 RI 和 PI，连续测量 3 次，取平均值。④术后 3 个月再次行宫腔镜检查，对宫腔形状进行疗效评定[5]：治愈：宫腔恢复正常形态，双侧输卵管开口可见；好转：宫腔基本恢复其正常形态，一侧输卵管开口可见或隐约可见；无效：术后宫腔粘连复发，双侧输卵管开口均不可见，需再次手术分离粘连。总有效率包括治愈和好转。

### 1.3 分析统计

采用 SPSS 17.0 统计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，两组间子宫内膜厚度、子宫内膜容积、RI 值、PI 值比较采用 $t$ 检验；计数资料用率表示，两组间 A 型子宫内膜比例、宫腔形态恢复有效率、试孕结果比较采用卡方检验，检验水准 $\alpha$=0.05。

## 2 结 果

### 2.1 排卵日 2 组患者子宫内膜厚度及子宫内膜类型的比较

A 组患者排卵日子宫内膜厚度为（0.913±0.134）cm，A 型子宫内膜所占比例明显高于 B 组（$P$<0.05），见表 2。

### 2.2 排卵日 2 组患者子宫内膜容积比较

排卵日 2 组患者的子宫内膜容积 A 组为（0.541±0.483），B 组为（0.465±0.676），差异无统计学意义（$t$=0.718，$P$=0.474）。

表 1 2 组患者一般情况

Tab.1 The general situation of the two groups of patients

| 组别 | 年龄（岁） | 体质指数（kg/m²） | 月经周期（次） | 术前 ASF 评分（分） |
|---|---|---|---|---|
| A组（$n$=65） | 25.431±3.848 | 22.095±1.439 | 25.092±3.339 | 10.219±0.800 |
| B 组（$n$=60） | 26.612±4.171 | 21.706±1.404 | 25.867±3.471 | 10.423±0.854 |
| $t$ 值 | -1.647 | 1.528 | -1.271 | -1.385 |
| $P$ 值 | 0.102 | 0.129 | 0.206 | 0.169 |

表 2 排卵日 2 组患者子宫内膜厚度及子宫内膜类型

Tab.2 Endometria thickness and type of endometrial of the two groups on the day of ovulation

| 类型 | 子宫内膜厚度（cm） | 子宫内膜 | |
|---|---|---|---|
| | | A型 | 非 A 型 |
| A 组（$n$=65） | 0.913±0.134 | 35 | 30 |
| B 组（$n$=60） | 0.694±0.161 | 17 | 43 |
| $t/\chi^2$ 值 | 8.284 | 8.359 | |
| $P$值 | 0.000 | 0.004 | |

2.3 2 组患者排卵日子宫动脉血流阻力指数和搏动指数比较 A 组排卵日 RI 值和 PI 值分别为（0.856±0.175）和（1.383±0.308），明显低于 B 组。差异有统计学意义（$P$<0.05），见表 3。

表 3 2 组在排卵日子宫动脉血流阻力指数和搏动指数

Tab.3 RI and PI of the two groups on the day of ovulation

| 组别 | RI值 | PI值 |
|---|---|---|
| A 组（$n$=65） | 0.856±0.175 | 1.383±0.308 |
| B 组（$n$=60） | 1.036±0.230 | 1.696±0.344 |
| $t$ 值 | -4.906 | -5.363 |
| $P$ 值 | 0.000 | 0.000 |

2.4 2 组术后宫腔形态情况及妊娠及妊娠结局比较 术后 3 个月 A 组宫腔形态恢复总有效率为 60.0%（39/65），其中治愈 13 例，好转 26 例。B 组宫腔形态恢复总有效率为 41.7%（25/60），其中治愈 7 例，好转 18 例，2 组宫腔形态恢复总有效率差异有统计学意义（$P$<0.05），见表 4；术后随访 6~12 个月后，A 组中 25 例试孕，成功妊娠 15 例，足月分娩 8 例，1 例出现孕 2 个月胎心停止；B 组 21 例试孕，成功妊娠 6 例，3 例足月分娩，2 例出现孕 2 个月胎心停止，2 组妊娠成功率有显著差异（$P$<0.05），见表 5。

表 4 2 组术后宫腔形态恢复情况

Tab.4 The effective in uterine cavity recovered of the two groups after surgery

| 组别 | 有效 | 无效 |
|---|---|---|
| A 组（$n$=65） | 39 | 26 |
| B 组（$n$=60） | 25 | 35 |
| $\chi^2$ 值 | 4.200 | |
| $P$ 值 | 0.040 | |

表 5 2 组术后试孕及妊娠结果（$n$）

Tab.5 The results of gestation and pregnance of of the two groups after surgery（$n$）

| 组别 | 试孕人数 | 妊娠成功 | 妊娠失败 |
|---|---|---|---|
| A组 | 25 | 15 | 10 |
| B组 | 21 | 6 | 15 |
| $\chi^2$ 值 | | 4.540 | |
| $P$ 值 | | 0.033 | |

## 3 讨 论

国内外报道重度宫腔粘连术后粘连复发率高达 2/3[6]，近年来随着宫腔镜技术的发展和应用，宫腔镜已成为诊断和治疗宫腔粘连的金标准，但术后如何预防再次粘连，从而改善重度粘连术后导致的不孕，已经成为一个不容忽视的问题。子宫内膜容受性和胚胎质量是胚胎着床的 2 个重要因素[7]。近年随着超声技术的进步，尤其是三维超声的应用，对子宫内膜容受性有了更为准确的判断。同时三维超声还可以对子宫内膜厚度、形态、子宫内膜容积、子宫内膜间质血流、子宫内膜血流及子宫的灌注等进行综合评估[8]。

子宫内膜下螺旋动脉主要供应子宫内膜及其表面的血管，其 PI 值和 RI 值最能反映子宫局部的血流灌注情况，PI 值和 RI 值越低血管阻力越低，说明子宫局部血流灌注越好，宫腔内膜修复的过程中良好的血液供应，是促进损伤子宫内膜生长的重要保障；子宫血流灌注差，内膜的供血障碍，子宫内膜修复受阻，导致不孕或妊娠率降低。本研究发现，小剂量阿司匹林联合补佳乐可以显著降低重度宫腔粘连术后子宫动脉 RI 值和 PI 值，增加子宫血流，其机理可能为在前列腺素合成过程中阿司匹林作用于环氧化酶，使脂肪酸环氧化酶失活，抑制前列环素和血栓素 A2 的合成。与血管内皮细胞环氧化酶相比，血小板环氧化酶对阿司匹林更为敏感，小剂阿司匹林量能有限抑制血小板 TXA2的合成，但血管壁 PGI2 的合成并不会受到影响，进而抑制血小板的活性，减少微血栓的形成，改善局部血液循环，促进子宫内膜血管生成，进一步改宫腔粘连术后子宫内膜容受性[9]。

子宫内膜容受性是指子宫内膜能够让胚胎粘附于其表面并完成种植过程的能力。子宫内膜厚度及回声类型可反映子宫内膜的功能状态，对评估子宫内膜容受性有重要临床意义，临床上常将排卵日或胚胎移植日子宫内膜厚度作为子宫内膜评估重要目标，子宫内膜按超声形态分为 A、B、C 三型，A 型：子宫内膜呈三线型，其中外层和宫腔中线为强回声线，外层与宫腔中线之间显示为低回声区或暗区；B 型：子宫内膜表现为均一的中等强度回声，宫腔中线强回声断续不清；C 型：子宫内膜表现为均质

强回声，无宫腔强回声中线。月经周期中子宫内膜厚度可反映内膜功能状态，适当厚度的内膜易于胚胎着床。虽然目前国内外文献报道妊娠的最低子宫内膜厚度是不一致的，但较为一致的观点认为当排卵日子宫内膜厚度大于 8 mm 时妊娠率明显提高，与 B 型、C 型子宫内膜相比，A 型子宫内膜妊娠着床率明显增加。体外受精周期中子宫内膜厚度与妊娠率呈正相关，助孕周期中子宫内膜厚者，其临床妊娠率、活产率或继续妊娠率均明显升高[10]。

本研究发现重度宫腔粘连术后联合使用小剂量阿司匹林可以显著增加子宫内膜的厚度，进而改善子宫内膜的容受性，显著提高术后试孕者妊娠成功率。同时本研究认为，宫腔粘连术后小剂量阿司匹林联合大剂量雌激素治疗，一定程度上可以减少雌激素对血流的影响，减少患者术后血栓的风险。虽然小剂量阿司匹林改善子宫内膜容受性的作用机理尚不完全清楚，但本研究认为小剂量阿司匹林在重度宫腔粘连术后值得临床推广用药，目前随访的样本数量仍较少，后期将增大样本数量进一步探讨阿司匹林对重度宫腔粘连术后子宫内容受性及妊娠结局的作用。

## 参 考 文 献


[1] Barel O，Krakov A，Pansky M，et al. Intrauterine adhesions after hysteroscopic treatment for retained products of conception:what are the risk factors[J]. Fertil Steril，2015，103（3）：775–779.

[2] Roy KK，Neqi N，Subbaiah M，et al. Effectiveness of estrogen in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic septal resection：a prospective，randomized study[J]. J Obstet Gynecol Res，2014，40（4）：1085–1088.

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

[4] 李春洋，程 静，黄朝霞，等. 戊酸雌二醇与阿司匹林联合应用对诱发排卵周期子宫内膜发育及临床妊娠率的影响[J]. 温州医学院学报，2007，37（6）：556–558.

[5] 林金芳，冯缵冲，丁爱华. 实用妇科内镜学[M]. 上海：复旦大学出版社，2001：389–394.

[6] 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.

[7] Evans–Hoeker EA，Young SL. Endometrial receptivity and adhesive disease[J]. Semin Reprod Med，2014，32（5）：392–401.

[8] 曾品鸿，叶 虹. 子宫内膜容受性的超声评价[J]. 实用妇产科杂志，2015，31（1）：12–14.

[9] Waldenström U，Hellberg D，Nilsson S. Low–dose aspirin in a short regimen as standard treatment in vitro fertilization：a randomized，prospective study[J]. Fertil Steril，2004，81（6）：1560–1564.

[10] Momeni M，Rahbar MH，Kovanci E. A meta–analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles[J]. J Hum Reprod Sci，2011，12（4）：130–137.


（责任编辑：方 济）

《重庆医科大学学报》邮发代号：78-132