

· 临床研究 ·

MA患者清宫术后联合不同剂量雌激素对子宫内膜修复及粘连发生情况的影响

程允,冯静,罗宁*

南京医科大学附属南京医院妇产科,江苏 南京 210012

[摘要] 目的:探讨稽留流产(missed abortion, MA)患者清宫术后口服不同剂量的雌激素治疗对子宫内膜修复及粘连发生情况的影响。方法:选取2019年1月—2021年12月南京医科大学附属南京医院收治的150例药物流产后在B超监测下行清宫术的MA患者,分为对照组、研究组I和研究组II,各50例。对照组术后给予预防感染、缩宫等处理;研究组在对照组基础上口服不同剂量雌激素治疗,其中研究组I术后口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片治疗,研究组II在研究组I基础上加用戊酸雌二醇片。比较3组术后子宫内膜修复情况及宫腔粘连情况。结果:①研究组I和研究组II术后阴道流血持续时间短于对照组($P < 0.05$),其中研究组II短于研究组I($P < 0.05$)。研究组I和研究组II的月经复潮时间、阴道流血量均低于对照组($P < 0.05$),但研究组I和研究组II相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。②研究组I和研究组II术后2周子宫内膜厚度值均高于对照组,子宫内膜血流参数中血管化指数和血流指数值均高于对照组($P < 0.05$),其中研究组II高于研究组I($P < 0.05$)。③术后2周血清中粘连指标转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$),研究组I和研究组II均低于对照组,其中研究组II低于研究组I($P < 0.05$)。术后宫腔粘连发生率研究组I为27.27%,研究组II为9.10%,均低于对照组(63.63%, $P < 0.05$)。④3组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:MA清宫术后口服雌孕激素能有效修复子宫内膜,改善血流,降低粘连发生,其中适当提高雌激素用量效果显著,可推广应用于临床。

[关键词] 雌孕激素联合;宫腔粘连;雌二醇;雌二醇地屈孕酮;戊酸雌二醇;稽留流产

[中图分类号] R713.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)10-1451-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20221016

稽留流产(missed abortion, MA)又称为过期流产^[1]。临床治疗多采用清宫术,因胚胎滞留时间长,胎盘组织机化,清宫过程中耗时长、反复操作等因素可导致子宫内膜损伤,引起宫腔粘连。有研究报告MA患者清宫术后引起宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)的发生率达15%^[2]。IUA在临床上表现为月经稀少、闭经、周期性腹痛等,是导致继发不孕的主要病因之一^[3],因此临床上多主张MA患者清宫术后采用药物治疗,对促进子宫内膜修复及降低宫腔粘连具有重要意义。其中雌孕激素联合治疗能有效预防MA清宫术后再粘连,疗效已得到临床肯定^[4-5]。但是,关于激素的用量方面,临床仍存在较大的争议。鉴于此,以南京医科大学附属南京医院收治的150例MA清宫术后患者为研究对象,通过口服不同剂量的雌孕激素,监测反映子宫内膜修复及宫腔粘连的量化指标,旨在分析不同剂量雌激素

联合孕激素对促进子宫内膜修复及宫腔粘连的效果,以寻求安全、高效的预防效果。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2019年1月—2021年12月入住南京医科大学附属南京医院妇产科的MA患者150例,随机分为3组,研究组I、研究组II和对照组,每组50例。研究组I年龄22~36(26.89 ± 2.06)岁,停经时间55~66(61.5 ± 2.1)d,孕产次1~3(1.1 ± 1.1)次;研究组II年龄21~36(25.93 ± 2.04)岁,停经时间57~65(60.9 ± 2.1)d,孕产次1~3(1.3 ± 1.0)次;对照组年龄21~35(26.09 ± 2.01)岁,停经时间57~67(62.10 ± 2.31)d,孕产次1~3(1.4 ± 0.8)次。3组一般情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①均有正常月经史、早孕反应和停经史;②影像学、实验室检查确诊为稽留流产;③术前常规检查各项指标在正常范围之内,无严重系统性疾病;④符合稽留流产清宫术手术指征;⑤依从性好,按要求随

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20190130)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 285396814@qq.com

访观察。排除标准:①存在多次且反复流产史;②存在生殖道严重畸形;③本次妊娠为人工授精或试管婴儿;④近2个月内服用抗生素、免疫治疗或激素;⑤合并严重心肝肾疾病者;⑥伴有恶性肿瘤或精神疾病,不能配合;⑦已知或怀疑患有激素依赖性肿瘤;⑧血栓栓塞性疾病、已知或怀疑乳腺癌病史等。患者及家属均知情同意,且经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者均进行术前米非司酮+米索前列醇片预处理,B超监测下清宫术,3组在手术治疗方面基本等同,所有患者术后2周入本院门诊。对照组术后预防感染等对症处理。研究组 I 自术后第1天即开始口服芬吗通1号(雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片,1 mg/10 mg):前14 d,每天1片(白色,内含雌二醇1 mg)口服,后14 d,每天1片(灰色,内含雌二醇1 mg和地屈孕酮10 mg)口服,共28 d,1个周期。研究组 II 在研究组 I 的基础上加服补佳乐(戊酸雌二醇片,1 mg):2片/次,每天2次,连服28 d。

研究指标:①观察记录患者术后阴道流血持续时间、阴道流血量、药物不良反应,同时行妇科检查。②阴道超声检查监测子宫内膜厚度、子宫内膜血流参数值,所有监测均由有经验的1位妇科超声医生独立完成。③术后2周采集3组患者空腹静脉血,血标本离心后取血清,酶联免疫吸附法对宫腔粘连指标转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)定量检测。④所有患者均观察3个月经周期,术后42 d月经未来潮或异常者,立即给予术后宫腔粘连高危因素评估(如既往有子宫手术史,包括刮宫、子宫肌瘤挖除、子宫动脉栓塞术、剖宫产术等;人流次数 \geq 2;子宫畸形;既往有盆腔炎病史;本次月经来潮后经量较前明显减少;本次清宫时间长 >20 min,手术记录手术困难等),存在高危因素者及时行阴道超声检查,若提示宫腔粘连可能,给予宫腔镜检查。宫腔镜诊断标准:根据粘连的程度分为轻度粘连(粘连范围 $<1/4$ 宫腔)、中度粘连(粘连范围介于 $1/4\sim 1/2$ 宫腔)及重度粘连(粘连范

围 $>1/2$ 宫腔)。⑤术后42 d观察随访3组患者服药后的不良反应,包括恶心呕吐、乳房胀痛、血栓形成、情绪波动等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件,计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间差异比较采用卡方检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用Bonferroni法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MA患者术后一般情况比较

3组患者术后阴道流血持续时间、术后月经复潮时间、术后阴道流血量比较见表1。研究组 I 和研究组 II 平均阴道流血持续时间分别为(7.3 ± 1.4)d、(6.2 ± 0.9)d,短于对照组[(8.5 ± 2.1)d, $P < 0.05$],其中研究组 II 短于研究组 I ($P < 0.05$)。研究组 I 月经复潮时间[(32.1 ± 5.7)d]和研究组 II [(32.4 ± 4.3)d],均低于对照组[(33.4 ± 5.9)d, $P < 0.05$],但是研究组 I 和研究组 II 相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对比术后阴道流血量,其中研究组 I 阴道出血量增多的占比74%、研究组 II 为76%,与对照组(74%)相比,差异无统计学意义。研究组 I 阴道出血量减少占比26%、研究组 II 为24%,与对照组(26%)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 术后超声检查结果比较

术后2周复查患者经阴道B超,子宫内膜厚度及子宫内膜血流参数对比见表2。研究组 I 和研究组 II 子宫内膜厚度值均高于对照组($P < 0.05$);研究组 I 和研究组 II 子宫内膜血流参数中血管化指数(vascularization index, VI)和血流指数(flow index, FI)均高于对照组($P < 0.05$),且研究组 II 高于研究组 I ($P < 0.05$)。

2.3 术后宫腔粘连发生率及粘连指标TGF- β 1比较

术后2周采集各组所有患者的血清,监测粘连指标TGF- β 1,结果显示研究组 I 和研究组 II TGF- β 1均低于对照组,且研究组 II 低于研究组 I ($P < 0.05$)。

表1 3组MA患者术后阴道流血持续时间、月经复潮时间及术后阴道流血量比较

组别	术后阴道流血持续时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	月经复潮时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	术后阴道流血量	
			<平时月经量[$(n)\%$]	>平时月经量[$(n)\%$]
研究组 I ($n=50$)	7.3 ± 1.4	32.1 ± 5.7	13(26)	37(74)
研究组 II ($n=50$)	6.2 ± 0.9	32.4 ± 4.3	12(24)	38(76)
对照组($n=50$)	8.5 ± 2.1	33.4 ± 5.9	13(26)	37(74)
P值	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表2 3组MA患者术后子宫内膜厚度及子宫内膜血流参数水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	子宫内膜厚度(mm)	子宫内膜厚度(mm)	FI
研究组 I (n=50)	5.4 ± 1.2	5.4 ± 1.2	26.3 ± 2.4
研究组 II (n=50)	7.2 ± 1.0	7.2 ± 1.0	30.0 ± 2.0
对照组(n=50)	3.0 ± 1.7	3.0 ± 1.7	25.1 ± 2.6
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表3 3组MA患者术后粘连情况比较

组别	TGF-β1(ng/mL)	宫腔粘连[n(%)]
研究组 I (n=50)	8.10 ± 0.63	3(6)
研究组 II (n=50)	7.10 ± 0.76	1(2)
对照组(n=50)	10.03 ± 0.87	7(14)
P值	< 0.05	< 0.05

研究组 I 50 例中经过宫腔粘连评估后纳入高危因素 13 例,其中 3 例经宫腔镜检查后证实为宫腔粘连, I 组术后宫腔粘连发生率 6%; II 组 50 例中,宫腔粘连评估后纳入危险因素 12 例,其中 1 例证实为宫腔粘连,宫腔粘连发生率 2%;对照组评估纳入危险组 13 例,经证实 7 例为宫腔粘连, I 组、II 组粘连发生率均低于对照组(14%, $P < 0.05$)。

2.4 患者不良反应发生率比较

研究组 I 5 例发生不良反应,其中恶心呕吐 2 例,乳房胀痛 3 例。研究组 II 6 例发生不良反应,乳房疼痛 2 例,情绪波动 2 例,皮肤瘙痒 1 例。对照组 6 例发生不良反应,恶心呕吐 1 例,乳房疼痛 3 例,皮疹 2 例。3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

宫腔粘连多发生于宫腔感染、宫腔操作手术后,因宫腔内膜基层层惨遭破坏,纤维组织大量增生,瘢痕进一步形成并取代正常的子宫内膜组织,造成子宫宫腔及宫颈部分或完全粘连^[6-8]。

MA 患者由于滞留的胎盘胎膜等组织变性、坏死、机化,易粘连于子宫壁,致使临床清宫操作困难,由于术中长时间反复操作,易损伤子宫内膜基层层,从而引起宫腔粘连。研究发现清宫术后并发宫腔及颈管粘连的患者多达 50%^[9]。因此如何减少术后并发症、降低宫腔粘连风险以及促进子宫内膜修复的相关问题引起临床医师的重视。临床上用于改善子宫内膜的方法众多,众说纷纭,疗效各异。目前,促进子宫内膜修复的方法有药物和经皮电刺激等,其中激素药物为主要治疗方法^[10-11]。雌激素与相应受体结合后刺激子宫残留内膜再生,修复创面,达到预防粘连的目的^[12]。而孕激素可使宫

腔黏液黏稠,形成黏液栓,阻挡细菌上行,减少细菌感染,同时促进子宫内膜向分泌期转化,形成撤退性出血,缩短月经复潮时间^[13]。目前,稽留流产宫腔术后应用雌激素治疗预防宫腔粘连的效果取得临床认可,但雌激素的剂量尚未统一。鉴于此,选取本院 150 例 MA 患者分为 3 组,清宫术后口服不同剂量雌激素,研究组 I 口服芬吗通,其中戊酸雌二醇 1 mg/d;研究组 II 在研究组 I 基础上加用补佳乐 4 mg/d,其中戊酸雌二醇共 5 mg/d;对照组未服用任何激素类药物。研究结果显示:研究组 I 和研究组 II 口服雌孕激素后观察值低于对照组,说明雌孕激素的联合应用可明显缩短术后阴道流血时间,促进子宫内膜的修复,同时该研究证实适当增加雌激素剂量,在本研究中研究组 II 较研究组 I 提高 5 倍雌激素用量,效果更显著。这与王谨^[5]、党炜^[14]等研究基本一致。

子宫内膜血流参数可有效反映子宫内膜血供情况,与子宫内膜的损伤及修复密切相关,因此监测子宫内膜血流参数的变化具有较高的临床意义^[15],本研究发现研究组 I 和研究组 II 的子宫内膜血流参数较对照组均明显升高,且增加雌激素剂量后的研究组 II 优于研究组 I。

宫腔粘连作为稽留流产清宫术后的常见并发症,其中纤维细胞增生活跃是宫腔粘连的重要病理变化,主要表现为上皮细胞转化和成纤维细胞活化,细胞外基质过度沉积,粘连形成,此过程可以通过多种信号传导途径触发。其中 TGF-β1 是 TGF-β 的亚型,人体组织纤维化的重要因子,负责启动和终止组织下游修复,可诱导细胞转化为肌纤维细胞,从而促进宫腔粘连的形成^[16]。研究表明 TGF-β1 在宫腔粘连的发病机制中起关键作用^[17]。

本研究显示清宫术后口服雌孕激素后研究组 TGF-β1 的表达明显降低,且提高雌激素的量其降低更显著,粘连发生率亦明显降低,从而进一步推测雌激素通过下调 TGF-β1,发挥有效预防宫腔粘连的作用。Chen 等^[18]亦证实了雌激素通过对 TGF-β1 的调节作用,促进子宫内膜增生修复,增加创伤面的

愈合,有效预防宫腔粘连的发生。

众所周知,戊酸雌二醇中活性雌激素为雌二醇,通过结合相应受体发挥作用。而术后子宫内膜一旦损伤,尤其损伤较严重的基底层中雌激素受体明显减少,雌激素的反应程度会明显降低,常规剂量雌激素治疗,效果往往不佳。通过提高雌激素剂量可刺激子宫内膜上皮再生。而且高剂量的雌激素可以抑制子宫内膜的转化,使得增殖期子宫内膜延长,进而有助于子宫内膜生长,降低宫腔粘连的发生率^[19]。本研究对象多为临床上常见的宫腔粘连患者,多为轻~中度粘连,尚有部分正常子宫内膜的存在,及时促进内膜再生修复创面是必需的。因此选择合适的雌激素剂量,在充分发挥作用的基础上,以最小剂量达到最大收益,减少不良反应。以此原则,本研究选择最大雌激素剂量5 mg作为研究指标,研究表明适当增加雌激素剂量,患者不良反应风险并无明显增加,这与党炜等^[14]的观点基本一致。当然本研究也存在着不足,没有针对各个不同剂量的雌激素一一分组观察,以探求最佳剂量,这将在后续研究中进一步完善。

综上所述,本研究证实口服雌孕激素可有效促进MA患者清宫术后子宫内膜修复,减少宫腔粘连发生,具有较高的临床应用价值,其中适当增加雌激素剂量,效果更为显著,但是临床中若发现子宫内膜损伤极为严重,患者体内雌激素受体明显减少,给予过高的雌激素是无效的。

[参考文献]

- [1] 郑 峥,顾向应,刘欣燕,等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 70-73
- [2] ZHOU Q, SHI X, SARAVELLOS S, et al. Auto-cross-linked hyaluronic acid gel for prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(2):307-313
- [3] 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(12):881-887
- [4] 高 盼,张 娟,薛 娟,等. 黄体酮联合戊酸雌二醇对稽留流产患者清宫术后宫腔粘连的预防作用[J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 183-185
- [5] 王 瑾,黄玉青,王秀中. 雌孕激素序贯疗法在稽留流产刮宫术后的应用[J]. 中国医药科学, 2019, 9(12): 95-97
- [6] STEVENS S L, MCMANUS R J, STEVENS R J. The utility of long-term blood pressure variability for cardiovascular risk prediction in primary care[J]. J Hypertens, 2019, 37(3):522-529
- [7] KOU L, JIANG X, XIAO S, et al. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions[J]. J Control Release, 2020, 318:25-37
- [8] DREISLER E, KJER J J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management [J]. Int J Womens Health, 2019, 11:191-198
- [9] DU Y, CHEN L, LIN J, et al. Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion patients [J]. Biosci Trends, 2018, 12(1):32-39
- [10] BENOR A, GAY S, DECHERNEY A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome [J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(7):1511-1529
- [11] 王小琴,张多毅,汪期明. 稽留流产术后应用高雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片的效果观察[J]. 现代实用医学, 2020, 32(4):480-482
- [12] RYU S, BAEK H W, LEE I, et al. Operative hysteroscopy-assisted pregnancy termination after failed surgical abortion in missed abortion of woman with complete septate uterus [J]. Obstet Gynecol Sci, 2020, 63(1): 102-106
- [13] 丘春英,李凤英,姜桂芳. 雌孕激素药物联合清宫术治疗稽留流产及防治宫内组织粘连的效果[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(3):397-400
- [14] 党 炜,张明德,林 剑. 宫腔粘连分离术联合不同剂量雌激素治疗宫腔粘连对临床疗效凝血指标及复发的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(3):384-386
- [15] 肖金宝,赵骏达,马俊旗. 两种雌孕激素序贯疗法对宫腔粘连术后子宫内膜及预后的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(7):94-97
- [16] ABUDUKEYOUMU A, LI M Q, XIE F. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(2):13262
- [17] YAO Y, CHEN R, WANG G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):225
- [18] CHEN H, ZHANG R, ZHENG Q, et al. Impact of body mass index on long-term blood pressure variability: a cross-sectional study in a cohort of Chinese adults [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1):1193
- [19] 甘 露,段 华,汪 沙,等. ER和PR在宫腔粘连子宫内膜组织中的表达及其意义[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):47-52

[收稿日期] 2022-04-25

(责任编辑:蒋 莉)