

·临床研究·

# 盆底神经肌肉电刺激治疗对中重度宫腔粘连术后子宫内膜修复的疗效评估

刘晓丹<sup>1</sup>, 冯洁玲<sup>2</sup>, 王嘉敏<sup>1</sup>, 杨国霞<sup>1</sup>, 陈玉清<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080; 2. 中山大学附属第一医院超声科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨盆底低频神经肌肉电刺激治疗对中重度宫腔粘连术后子宫内膜修复的疗效。【方法】前瞻性收集2019年12月至2020年12月期间确诊为中重度宫腔粘连并接受治疗的107例患者的临床资料。根据患者的意愿分为实验组(盆底治疗组, 50例)和对照组(常规治疗组, 57例)。所有患者均行宫腔镜下宫腔粘连电切分离术(TCRA)。对照组行TCRA后予雌激素为主的人工周期治疗。实验组行TCRA后予盆底低频神经肌肉电刺激联合人工周期治疗, 治疗期间进行每天30 min的间歇性阴道电刺激。比较两组患者的粘连复发率、治疗前后子宫内膜厚度等临床预后。检测治疗前后两组患者子宫内膜中VEGF的表达水平。【结果】实验组宫腔粘连治疗后复发率为22.0%, 显著低于对照组的43.9% ( $P=0.017$ )。实验组治疗后子宫内膜厚度增加( $2.19\pm 1.69$ )mm 较对照组( $1.39\pm 1.63$ )mm 显著( $P=0.015$ )。实验组治疗后子宫内膜中VEGF的平均光密度值(AOD)表达上调0.05 (0.03~0.08) 较对照组0.03 (0.01~0.04) 明显( $P=0.000$ )。【结论】盆底低频神经肌肉电刺激治疗能有效降低中重度宫腔粘连患者术后复发率, 对促进血管生成, 增加子宫内膜厚度有显著疗效。

**关键词:**盆底神经肌肉电刺激; 宫腔粘连; 子宫内膜

中图分类号: R711.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)01-0140-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0117

## Effect of Pelvic Floor Neuromuscular Electrical Stimulation on Endometrial Repair after the Surgery of Moderate to Severe Intrauterine Adhesion

LIU Xiao-dan<sup>1</sup>, FENG Jie-ling<sup>2</sup>, WANG Jia-min<sup>1</sup>, YANG Guo-xia<sup>1</sup>, CHEN Yu-qing<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Ultrasonography, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: CHEN Yu-qing; E-mail: chyqing@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effect of pelvic floor neuromuscular electrical stimulation on endometrial repair after the surgery of moderate to severe intrauterine adhesion. 【Methods】 Clinical data of 107 patients who were diagnosed with moderate to severe intrauterine adhesions and received treatment from December 2019 to December 2020 were prospectively collected. According to their voluntary choice, the patients were divided into experimental group (the group with the treatment of pelvic floor neuromuscular electrical stimulation, 50 cases) and control group (the group with conventional treatment, 57 cases). All patients underwent the surgery of transcervical resection of adhesion (TCRA). The control group received artificial cycle therapy after the TCRA. The experimental group was additionally treated with pelvic floor neuromuscular electrical stimulation for 30 minutes a day during the treatment. The adhesion recurrence rate and endometrial thickness were compared between the two groups before and after treatment. Also, the expression level of VEGF in en-

收稿日期: 2021-06-14

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2016A030313187); 广东省至善妇女儿童健康关爱基金会(2019010)

作者简介: 刘晓丹, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 宫腔粘连, E-mail: danjainy@163.com; 陈玉清, 通信作者, E-mail: chyqing@mail.sysu.edu.cn

ometrium of the two groups was detected before and after treatment.【Results】The recurrence rate of IUA in the experimental group was significantly lower than that in the control group (22.0% vs. 43.9%,  $P = 0.017$ ). The average increased endometrial thickness in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $2.19 \pm 1.69$  mm vs.  $1.39 \pm 1.63$  mm,  $P = 0.015$ ). After the treatment, the average optical density (AOD) of VEGF in the experimental group was significantly higher than that in the control group [ $0.05$  (0.03~0.08) vs.  $0.03$  (0.01~0.04),  $P = 0.000$ ].【Conclusions】The pelvic floor neuromuscular electrical stimulation may be effective for reducing postoperative recurrence rate of patients with moderate and severe intrauterine adhesions, and it has a significant effect on promoting angiogenesis and increasing the thickness of endometrium.

**Key words:** pelvic floor neuromuscular electrical stimulation; intrauterine adhesion; endometrium

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 140-145]

宫腔粘连(intrauterine adhesions, IUA)指由于各种原因造成子宫内膜基底的损伤,导致子宫腔部分或全部纤维化甚至整个宫腔闭塞的一系列综合征,也是不孕症及复发性流产的重要原因<sup>[1-2]</sup>。宫腔镜下宫腔粘连分离术(transcervical resection of adhesions, TCRA)是目前公认的治疗宫腔粘连的金标准<sup>[3]</sup>。但其术后复发率高、临床预后差等问题尤为棘手。如何促进宫腔粘连患者术后子宫内膜修复、预防宫腔粘连复发,是值得我们研究的临床问题。盆底神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)是一种通过电极对神经肌肉进行低频脉冲电刺激的应用。在临床实践中, NMES已被证实了用于治疗压力性尿失禁,骨盆疼痛,性功能障碍,腰痛以及便秘的有效性<sup>[4-5]</sup>。有研究<sup>[6]</sup>表明,盆底NMES可以改善薄型子宫内膜女性的子宫内膜生长,显著增加子宫内膜厚度。因此,本研究旨在探讨盆底神经肌肉电刺激治疗运用于中重度宫腔粘连术后子宫内膜修复的疗效。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

2019年12月至2020年12月期间因闭经、月经量减少、不孕、周期性下腹痛或反复流产等症状就诊于中山大学附属第一医院门诊,完善宫腔镜检查后按照美国生育协会(American Fertility Society, AFS)的分类标准<sup>[7]</sup>确诊为中重度宫腔粘连的患者共107人。术前明确告知患者盆底神经肌肉电刺激治疗的相关事项,并根据患者的自愿选择进行分组,分为实验组(盆底治疗组)和对照组(常规治疗组)。本研究已获得中山大学附属第一医院伦理委员会的批准(批件号:伦审[2019]208号)。所有受

试者均知情同意后签署相关知情同意书。受试者招募、纳入、排除流程如图1。

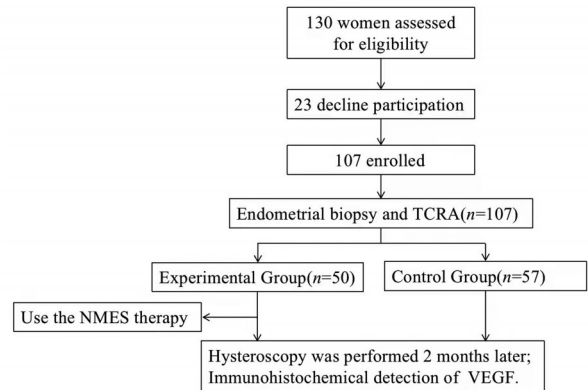


图1 受试者招募、纳入、排除流程图

Fig. 1 Flow chart of subject recruitment, inclusion and exclusion

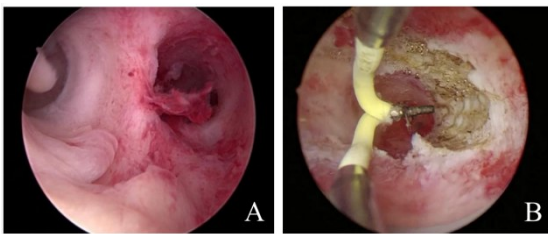
纳入标准:采用1988年美国生育协会的评分标准(AFS评分)对IUA的严重程度进行评分及分度<sup>[7]</sup>,纳入AFS评分 $\geq 5$ 分的患者。

排除标准:①月经周期不规律和或性激素水平异常;②合并先天性生殖道畸形或导致闭经、经量减少、不孕的内分泌因素;③合并如子宫内膜息肉、妊娠组织物残留、子宫黏膜下肌瘤、妇科恶性肿瘤等其他宫腔内疾病;④AFS评分 $< 5$ 分;⑤合并有雌激素及阿司匹林服用的禁忌证,如恶性肿瘤(乳腺癌、子宫内膜癌等)、严重的心血管系统疾病、肝肾功能损害性疾病、凝血功能障碍性疾病等。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 手术方式及标本采集 手术均由同一名经验丰富的高年资医师进行,且该手术医师未知晓患者的分组情况。手术过程中患者采用全身麻醉,膀

胱戳石位,常规会阴及阴道消毒后覆盖无菌巾。以5%葡萄糖溶液作为灌流液,流速控制在100 mL/min~150 mL/min,膨宫压力控制在100 mmHg~120 mmHg,行宫腔镜下宫腔粘连电切分离术(如图2所示)。术中必要时联合使用腹腔镜或B超监测,严格控制手术时长,避免子宫穿孔、水中毒等相关并发症的发生。术中尽可能恢复宫腔正常大小和形态、暴露宫角及输卵管开口。术中留取少许子宫内膜组织,大小约1 cm<sup>2</sup>~1.5 cm<sup>2</sup>,经40 g/L甲醛固定和石蜡常规包埋,待免疫组织化学染色检查。



A: Intrauterine adhesion was found under hysteroscopy; B: Hysteroscopic transcervical resection of adhesion.

图2 宫腔镜下宫腔粘连电切分离

Fig. 2 Transcervical resection of adhesion

1.2.2 术后治疗 术后常规放置宫腔球囊,术后2周取出。对照组患者术后均口服戊酸雌二醇8 mg/d,每天2次;拜阿司匹林,100 mg/d,每天1次;后10 d加服地屈孕酮,10 mg/次,每天2次,连续服用3个周期。

实验组患者术后在服用上述药物治疗的同时,增加盆底低频神经肌肉电刺激治疗,采用低频神经肌肉电刺激治疗系统于宫腔球囊取出后第2日起进行间歇性阴道电刺激。胶粘电极被粘贴在大腿两侧股动脉/静脉处的皮肤上,将A1通道与盆底肌肉连接,阴道探头留置在阴道中,B1、B2通道与大腿的胶粘电极连接,主要用于进行动静脉淋巴循环。电流脉冲宽度设为300 μs,频率设为10 Hz,电流强度可根据患者个体化差异进行调整,患者自述阴道有感觉即可,最大强度为20 mA,每日1次,每次持续治疗30 min,治疗均在非月经期内进行,每周治疗15~20次,连续治疗2个月。

治疗后2个月,即术后第2次月经后3~7 d内行宫腔镜检查术评估宫腔粘连是否复发。若宫腔镜检查发现仍有粘连形成,即予行宫腔镜下剪刀分离粘连,宫腔镜检查术中用活检钳留取少许子宫前、后壁子宫内膜组织,大小约1 cm<sup>2</sup>~1.5 cm<sup>2</sup>,使用

40 g/L甲醛固定和石蜡常规包埋。粘连复发患者在术后继续上述雌孕激素续贯疗法治疗。

### 1.3 疗效评价

主要指标:治疗后2个月行宫腔镜检查评估是否宫腔粘连复发。次要指标:治疗前和治疗后2个月月经中期测量子宫内膜厚度;治疗前和治疗后2个月的月经量评分,采用视觉模拟量表(VAS)用于评估月经,0表示闭经,100表示正常月经;治疗前后宫腔镜检查的AFS评分;治疗前后子宫内膜活检行免疫组化染色检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平。

### 1.4 免疫组化染色

子宫内膜组织石蜡标本切片,行苏木素-伊红染色,光镜观察筛选。采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法(streptavidin-peroxidase, SP)法染色。采用美国BIOSS公司兔抗人VEGF单克隆抗体浓缩液(1:100稀释),对组织内VEGF染色定位。

结果判定:光镜下观察,所有切片放大倍数为400×。每张切片观察对应抗体表达的6个视野,采用Imaga-ProPlus 6.0软件分析,免疫组化结果以累积光密度值(integrated optical density, IOD)、兴趣区域总面积(area of interest, AOI)表示,通过前者比后者得出平均光密度值(average optical density, AOD),取AOD的平均值作为VEGF表达量的衡量。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0进行统计分析,计数资料以频数和百分比表示,采用卡方检验或Fisher精确检验进行分析比较。计量资料以均值±标准差或中位数和四分位数,即 $M(P_{25}~P_{75})$ 表示。二组计量资料的均数比较,如果每一组资料都呈正态分布并且方差齐性,组间比较采用 $t$ 检验,反之用校正 $t$ 检验或秩和检验;组内计量资料治疗前后比较采用配对 $t$ 检验或配对秩和检验。 $P$ 值<0.05认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况及临床特征的对比

本研究共包括130名中度和重度IUA患者。由于各种原因,排除了23例病例。最后,共计107例纳入本研究,其中实验组有50例,对照组有57例。比较两组受试者在年龄、BMI、妊娠次数、流产次数、产次、宫腔操作次数、粘连程度分别所占比例

等基本资料及临床特征,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者行宫腔镜下宫腔粘连电切分离术过程顺利,均未出现子宫穿孔、水中毒、出血等手术相关并发症。

## 2.2 宫腔粘连术后临床预后指标的比较

实验组和对照组在治疗前和治疗后2个月的月经中期行B超测子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT)。结果提示实验组EMT增加 $2.19 \pm 1.69$ (mm),对照组EMT增加 $1.39 \pm 1.63$ (mm),差异有统计学意义( $P = 0.015$ ;表1)。实验组月经量评

分升高20(10~30)分,对照组月经量评分升高20(10~30)分,两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。实验组和对照组在治疗前后AFS评分差值分别为8(6~9)、6(4~8),有统计学差异( $P = 0.002$ ;表1)。107例患者中共有36例患者发现IUA复发,实验组中有11人IUA复发,轻度8人,中度3人。对照组中有25人IUA复发,轻度14人,中度11人。两组IUA复发患者中均无重度IUA患者。其中实验组IUA复发率为22.0%,对照组的复发率为43.9%,差异有统计学意义( $P = 0.017$ ;表1)。

表1 两组治疗前后子宫内膜厚度、AFS评分、月经量评分以及复发率比较

Table 1 Comparison of endometrial thickness, AFS score, menstrual score, and recurrence rate between the two groups before and after treatment  $[(\bar{x} \pm s) \text{ or } M(P_{25} \sim P_{75}) \text{ or } n(\%)]$

| Variables                 | Experimental group<br>(n=50) | Control group<br>(n=57) | t/Z/ $\chi^2$ | P     |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------|-------|
| Endometrium thickness/mm  |                              |                         |               |       |
| Before                    | 4.43±1.69                    | 4.16±1.76               | 0.820         | 0.414 |
| After                     | 6.62±1.70                    | 5.55±1.75               | 3.187         | 0.002 |
| Difference                | 2.19±1.69                    | 1.39±1.63               | 2.472         | 0.015 |
| AFS score                 |                              |                         |               |       |
| Before                    | 10(8~10)                     | 10(8~10)                | -0.262        | 0.793 |
| After                     | 1(0~3.25)                    | 4(0~4)                  | -0.699        | 0.007 |
| Difference                | 8(6~9)                       | 6(4~8)                  | -3.156        | 0.002 |
| Menstrual score           |                              |                         |               |       |
| Before                    | 50(30~70)                    | 40(30~60)               | -0.885        | 0.376 |
| After                     | 80(60~90)                    | 60(60~80)               | -2.634        | 0.008 |
| Difference                | 20(10~30)                    | 20(10~30)               | -0.699        | 0.484 |
| Recurrence                |                              |                         |               |       |
| Recurrence of adhesion    | 11(22.0%)                    | 25(43.9%)               |               | 0.017 |
| No recurrence of adhesion | 39(78.0%)                    | 32(56.1%)               |               |       |

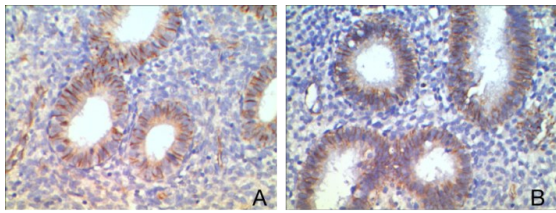
## 2.3 两组患者治疗前后子宫内膜VEGF的表达情况

两组患者术后病理结果均提示增殖期子宫内膜。分析两组患者在治疗前后子宫内膜VEGF的表达水平。VEGF阳性表达为棕黄色,其主要在腺上皮细胞胞浆中表达,间质的表达较弱,如图3所示。统计结果提示,实验组治疗前后子宫内膜VEGF的AOD值比较,差异有统计学差异( $P = 0.000$ ),对照组治疗前后子宫内膜VEGF的AOD值比较,差异有统计学差异( $P = 0.000$ )。两组治疗前VEGF的AOD值比较,差异无统计学意义( $P =$

0.808)。两组治疗后VEGF的AOD值比较,差异有统计学意义( $P = 0.003$ )。两组治疗前后VEGF的AOD值差值比较,差异有统计学差异( $P = 0.000$ ;表2)。

## 3 讨论

IUA是一种妇产科少见病,2018年的一项报道表明<sup>[8]</sup>,宫腔粘连的患病率为4.6%,其中46.3%的患者表现为月经过少,70.7%的患者表现为继发性



A: VEGF showed by immunohistochemical staining of endometrium before treatment; B: VEGF showed by immunohistochemical staining of endometrium after treatment ( $\times 400$ ).

图3 免疫组化染色显示子宫内膜治疗前后 VEGF 的表达  
Fig. 3 VEGF showed by immunohistochemical staining of endometrium before and after treatment

不孕症。但我国居高不下的人工流产率<sup>[9]</sup>,已经使宫腔粘连在我国并不少见,并且危及到许多育龄女性的生殖健康。随着宫腔镜诊治技术的广泛应用, IUA 的诊断和治疗取得了一定的疗效。即便 TCRA 的成功率高达 95%<sup>[10]</sup>,但其术后复发率仍高达 62.5%<sup>[11]</sup>,且术后妊娠率约为 22.5%~33.3%<sup>[12]</sup>。因此,术后如何促进子宫内膜修复、预防粘连复发、恢复生殖健康显得尤为重要。

在临床中,盆底神经肌肉电刺激治疗已被证实了运用于治疗薄型子宫内膜的有效性。研究表明<sup>[6]</sup>,盆底低频神经肌肉电刺激治疗可以显著增加薄型子宫内膜女性的子宫内膜厚度,改善子宫内膜容受性,从而提高妊娠率。因此,我们猜测,盆底神经肌肉电刺激这种无创的物理治疗方法,是否对降低 IUA 术后复发率、促进子宫内膜修复有效。本研究发现接受盆底低频神经肌肉电刺激治疗的患者其内膜厚度增加更为显著,这与既往的研究结果是一致的。除此之外,本研究结果中实验组的 IUA 复发率显著低于对照组,说明盆底电生理治疗能有效降低 IUA 患者的术后复发率,可能对子宫内膜的损伤后再生及修复起促进作用。

目前有关 IUA 的发病机制尚不明确,可能与子宫内膜纤维化<sup>[13]</sup>、血管生成障碍<sup>[14]</sup>、干细胞异常分化<sup>[15-17]</sup>以及炎症反应<sup>[18-19]</sup>等有关。研究认为,子宫内膜损伤后的修复和重建需要新生血管的支持。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现,往宫腔内移植人羊膜上皮细胞(hAECs)可通过旁分泌方式激活细胞自噬途径,使得治疗后的子宫内膜腺体增加,VEGF 表达上调,产生了更多的微血管,促进了损伤内膜的修复。我们的前期研究报道了 IUA 患者治疗后 VEGF 和微血管密度(MVD)的表达均有显著增加<sup>[20]</sup>。本研究发现实验组患者治疗后 VEGF 表达上调较对照组明显,并且内膜厚度增加更为显著。说明盆底神经肌肉电刺激治疗可能通过促进子宫内膜血管生成从而增加内膜厚度,促进损伤内膜的修复。

综上所述,在这项研究中,中重度宫腔粘连患者在手术后辅以盆底低频神经肌肉电刺激治疗可以有效降低宫腔粘连的术后复发率。这可能与盆底电刺激促进子宫血管平滑肌的收缩和松弛,改善子宫内膜和肌层血流灌注,促进新生血管形成,进而增加子宫内膜厚度,促进内膜损伤后修复有关。与此同时,盆底神经肌肉电刺激治疗作为一种非侵入性技术手段,在临床上运用是安全的,所有受试者尚未报告有严重不良反应。但本研究仍然存在一些不足之处:首先,本研究是样本量较小的前瞻性研究,影响宫腔粘连临床预后的因素较多,研究结果需要大样本的随机对照实验进一步验证其准确性及可靠性;其次,盆底电生理治疗的最佳参数以及最佳使用频率有待进一步探讨。未来需要进一步去研究盆底神经肌肉电刺激治疗运用于宫腔粘连内膜修复的明确机制,希望盆底神经肌肉电刺激治疗能成为宫腔粘连术后患者内膜修复的补充治疗方案。

表2 两组治疗前后子宫内膜免疫组化染色显示 VEGF 的 AOD 值比较

| Groups             | n  | Before           | After            | Difference       | Z      | P     |
|--------------------|----|------------------|------------------|------------------|--------|-------|
| Experimental Group | 50 | 0.19 (0.18~0.21) | 0.25 (0.22~0.28) | 0.05 (0.03~0.08) | -6.156 | 0.000 |
| Control Group      | 57 | 0.19 (0.17~0.22) | 0.23 (0.20~0.25) | 0.03 (0.01~0.04) | -6.496 | 0.000 |
| Z                  |    | -0.244           | -2.998           | -4.853           |        |       |
| P                  |    | 0.808            | 0.003            | 0.000            |        |       |

## 参考文献

- [1] Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (8): 1959–1965.
- [2] Sonan Y, Aoki S, Enomoto K, et al. Placenta accreta following hysteroscopic lysis of adhesions caused by Asherman's syndrome: a case report and literature review[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018, 2018: 1–4.
- [3] Cao M, Pan Y, Zhang Q, et al. Predictive value of live birth rate based on different intrauterine adhesion evaluation systems following TCRA[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1): 13.
- [4] Fall M, Baranowski A, Elneil S, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain[J]. *Eur Urol*, 2010, 57 (1): 35–48.
- [5] Zhong F, Miao W, Yu Z, et al. Clinical effect of electrical stimulation biofeedback therapy combined with pelvic floor functional exercise on postpartum pelvic organ prolapse [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (6): 6629–6637.
- [6] Bodombossou-Djobo M, Zheng C, Chen S, et al. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 122.
- [7] The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions[J]. *Fertil Steril*, 1988, 49 (6): 944–955.
- [8] Baradwan S, Baradwan A, Al-Jaroudi D. The association between menstrual cycle pattern and hysteroscopic march classification with endometrial thickness among infertile women with Asherman syndrome [J]. *Medicine*, 2018, 97 (27): e11314.
- [9] Rein DT, Schmidt T, Hess AP, et al. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011, 18 (6): 774–778.
- [10] Chi Y, He P, Lei L, et al. Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (5): 6337–6344.
- [11] Hanstede MMF, Van Der Meij E, Goedemans L, et al. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104 (6): 1561–1568.
- [12] Zhang X, Liu W, Zhou Y, et al. Comparison of therapeutic efficacy of three methods to prevent re-adhesion after hysteroscopic intrauterine adhesion separation: a parallel, randomized and single-center trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (6): 6804–6823.
- [13] Salma U, Xue M, Ali Sheikh M, et al. Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 and smads signaling pathway in intrauterine adhesion [J]. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016: 4158287.
- [14] Conforti A, Alviggi C, Mollo A, et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11: 118.
- [15] Yang H, Wu S, Feng R, et al. Vitamin C plus hydrogel facilitates bone marrow stromal cell-mediated endometrium regeneration in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 267.
- [16] Li B, Zhang Q, Sun J, et al. Human amniotic epithelial cells improve fertility in an intrauterine adhesion mouse model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 257.
- [17] Yokomizo R, Fujiki Y, Kishigami H, et al. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 130.
- [18] Xiao L, Song Y, Huang W, et al. Expression of SOX2, NANOG and OCT4 in a mouse model of lipopolysaccharide-induced acute uterine injury and intrauterine adhesions[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15 (1): 14.
- [19] Liu L, Yang H, Guo Y, et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111 (5): 1002–1010.e2.
- [20] 杨欢, 常亚杰, 陈玉清. 重度宫腔粘连子宫内  
膜修复中微血管密度及 VEGF 的表达及其临床意义[J]. *新医学*, 2016, 47 (10): 671–674.  
Yang H, Chang YJ, Chen YQ. Clinical significance of VEGF expression and microvessel density in severe intrauterine adhesion patients before and after transcervical resection of adhesion[J]. *J New Med*, 2016, 47 (10): 671–674.

(编辑 余菁)