

中重度宫腔粘连电切术后辅以人工周期治疗临床疗效观察

常亚杰, 张祖威, 陈玉清*

(中山大学附属第一医院妇产科 广东 广州 510080)

摘要:【目的】通过综合分析我院收治的中重度宫腔粘连患者临床预后资料,评价中重度宫腔粘连宫腔镜电切术后辅以人工周期预防再粘连方案的临床疗效。【方法】选择经临床确诊的重度宫腔粘连共72例(中度宫腔粘连44例,重度宫腔粘连28例)于宫腔镜下宫腔粘连电切术后予人工周期治疗,临床随访9 mg/d 雌激素人工周期治疗的有效性、安全性,及中重度宫腔粘连术后治愈率等临床预后。【结果】宫腔粘连电切术后辅以人工周期治疗3个月后子宫内膜厚度较术前增厚,但仍均较正常对照组薄;中度宫腔粘连患者临床预后优于重度宫腔粘连患者。【结论】宫腔粘连电切术后辅以人工周期治疗方案是有必要的,且9 mg/d的雌激素用量是相对安全、有效的。宫腔粘连术后其子宫内膜厚度较术前增厚,但仍未能达正常范围,临床疗效尚欠满意。宫腔粘连患者的临床预后与其术前宫腔病变程度、范围及残存子宫内膜面积及生长情况等相关。

关键词: 宫腔粘连; 人工周期; 宫腔镜电切术

中图分类号: R713.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2013)01-0104-05

Clinical Efficacy of Severe IUA with Transcervical Resection and Artificial Cycle Treatment

CHANG Ya-jie, ZHANG Zhu-wei, CHEN Yu-qing*

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

Abstract: 【Objective】To analyze the clinical outcome of the severe intrauterine adhesions, to investigate clinical efficacy of severe IUA with transcervical resection and artificial cycle treatment. 【Methods】 A total of 72 cases which diagnosed severe intrauterine adhesion (44 cases with degree-IV intrauterine adhesions, the other 28 with degree V) were collected in our research. After transcervical resection of adhesions, we followed-up the IUA patients to investigate the safety and efficacy of 9 mg/d estrogen artificial cycle. 【Result】 9 mg/d estrogen artificial cycle after surgery was safe and effective for IUA patients. After post-operation artificial cycle treatment the IUA endometrium were thicker, but still not satisfactory. The treatment of intrauterine adhesion improves reproductive outcome obviously, which depends on the nature, degree and scope of adhesions.

Key words: intrauterine adhesion; transcervical resection of adhesions; artificial cycle treatment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 104-108]

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 又称 Asherman 综合征, 系由于子宫内膜损伤导致宫腔部分或全部闭塞, 从而导致月经异常、不孕与反复流产, 其发生与创伤、妊娠、感染等因素有关。中重度宫腔粘连的患者子宫内膜基底层破坏较严重, 子宫内膜及腺体的再生能力低下且子宫内膜的容受性差^[1], 临床预后差。近年来, 随着宫腔镜技术的发展,

宫腔镜下宫腔粘连切除术(transcervical resection of adhesions, TCRA)于直视下有针对性地分离或切开宫腔粘连, 成为治疗宫腔粘连的标准方法^[2]。然而, 术后再粘连的预防至今仍是临床治疗中的难题。本研究通过综合分析我院收治的中重度宫腔粘连患者临床预后资料, 评价中重度宫腔粘连宫腔镜电切术后辅以人工周期预防再粘连方案的临床疗效。

收稿日期: 2012-09-20

基金项目: 广东省人口与计生委员会基金项目(20110269)

作者简介: 常亚杰, 硕士研究生, 现就职于中山大学附属第六医院, E-mail: chyj198708@sina.com; * 通信作者: 陈玉清, 硕士研究生导师, 副教授, 研究方向: 普通妇科, E-mail: fangchyyq@163.com

1 材料与方 法

1.1 研究对象

1.1.1 宫腔粘连组 收集 2011 年 6 月~2012 年 1 月我院因闭经、月经量减少、不孕与反复流产等症状就诊,B 超、宫腔镜检查确诊中重度宫腔粘连患者,并排除以下情况:①既往月经周期不规则,性激素水平异常,或合并其他闭经、月经量减少、不孕等内分泌因素;②正在使用宫内节育器;③存在其他可能引起异常阴道流血的病理情况,如子宫内膜息肉、子宫黏膜下肌瘤、妇科肿瘤等;④合并有心血管疾病、糖尿病、肝病、血栓性疾病等雌孕激素服用禁忌证者,共 72 例,其中中度粘连 44 例,重度粘连 28 例。年龄 21~38 岁,平均 28.6($S=3.2$)岁;清宫次数 1~6 次,平均 2($S=2.6$)次;末次清宫距出现临床症状时间 2 个月~4 年,平均 2.1($S=1.7$)年。72 例患者清宫术前月经均正常,其中 30 例(41.7%)于清宫术后出现月经量减少,16 例(22.2%)发生清宫术后继发不孕,12 例(16.7%)出现清宫术后闭经,6 例(8.3%)表现为反复流产,8 例(11.1%)表现为清宫术后继发周期性腹痛。所有患者均有生育要求,且性激素水平均正常。58 例患者术前行子宫输卵管造影检查,其中 42 例(72.4%)提示“宫腔形态不规则,宫腔边缘欠光滑,宫腔内不规则充盈缺损”,另外 16 例(27.6%)提示“宫腔形态异常,双子宫、残角子宫、子宫纵隔相鉴别”。所有患者术前均于我院行 B 超检查,其中 42 例(58.3%)提示“子宫内膜菲薄,内膜连续性中断,宫腔内局部积液等宫腔粘连声像”,16 例(22.2%)仅发现“子宫内膜菲薄回声欠均”,4 例(5.6%)提示“子宫畸形,双子宫、残角子宫与宫腔粘连鉴别”,其余 10 例(13.9%)未见明显异常声像。72 例患者宫腔镜检查均发现宫腔内宫腔粘连形成,宫腔镜下可见宫腔呈不同程度的狭小、变浅,呈桶状或针孔状,宫腔内广泛疤痕及肌性粘连索形成,子宫内膜少,宫壁粘着或粘连带肥厚,大部分宫腔粘连封闭,双侧输卵管开口未见和宫腔中上端基本封闭。结合以上临床表现、子宫输卵管造影检查、B 超结果及宫腔镜检查,术前诊断中重度宫腔粘连明确。

1.1.2 正常对照组 选择同期由于男方不孕或女方输卵管因素于本院生殖中心拟行人工授精及宫

腔镜检查的患者为对照组,并满足以下条件:①基础内分泌正常;②具有正常的月经周期,有排卵,周期 26~32 d;③3 个月内无激素使用史及宫腔操作史;④无合并不孕、子宫黏膜下肌瘤、妇科肿瘤等,共 46 例,年龄 20~35 岁,平均 26.1($S=3.4$)岁,均行宫腔镜检查排除宫腔病变。

1.1.3 宫腔粘连诊断标准 根据欧洲妇科内镜协会(ESGE)宫腔粘连的分类标准将宫腔镜下所见的粘连分为 I~V 度^[3]。I 度:宫腔多处有纤维膜样粘连带,两侧宫角及输卵管开口正常。II 度:子宫前后壁之间有致密的纤维粘连,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。V 度:粘连带瘢痕化致宫腔极度变形及狭窄,粘连带致宫腔完全消失。其中 III 度定义为中度,IV~V 度定义为重度宫腔粘连。

1.2 方 法

1.2.1 手术方法 手术均选择在卵泡早期,于全麻下进行。手术器械选取德国 STORZ 自动式连续灌注宫腔镜电切器械,灌注液为 5%甘露醇液。依据子宫位置探查子宫方向及深度,扩张宫颈至 10 mm,于宫腔镜电切镜下用针状电极电切分离宫腔内粘连部位,设定膨宫压力 100~120 mmHg,流速 100~150 mL/min,尽量分离达到暴露双侧输卵管开口,至基本恢复宫腔正常大小及形态。术后常规宫内放置一枚圆形金属宫内节育器。

1.2.2 术后人工周期给药方案 两组患者术后均给予补佳乐 3 mg/d,每天 3 次(9 mg/d)共 21 d,其中最后 10 d 加服甲羟孕酮 10 mg/d 人工周期治疗,共 3 个周期;术后第 1 个月、第 3 个月复查宫腔镜检查宫腔恢复情况。如术后第 3 个月无粘连形成予取环。

1.2.3 随访方法 门诊和电话随访观察术后月经情况(比较患者术前与术后月经持续时间、使用卫生巾数量及卫生巾湿透面积比例,判断月经量有无改善^[4])、宫腔镜复查了解宫腔形态恢复情况,术后 1~3 个月于排卵期 B 超监测子宫内膜厚度变化,随访患者妊娠情况等,及服药有无胃肠道反应、肝功能损伤、凝血机制异常、乳腺增生等药物副反应。随访时间:3~6 个月,平均 4.6($S=1.7$)月。

1.3 临床预后评价

①治愈:月经量基本恢复正常或临床症状明显好转,1~3 个月宫腔镜检查宫腔形态正常,两

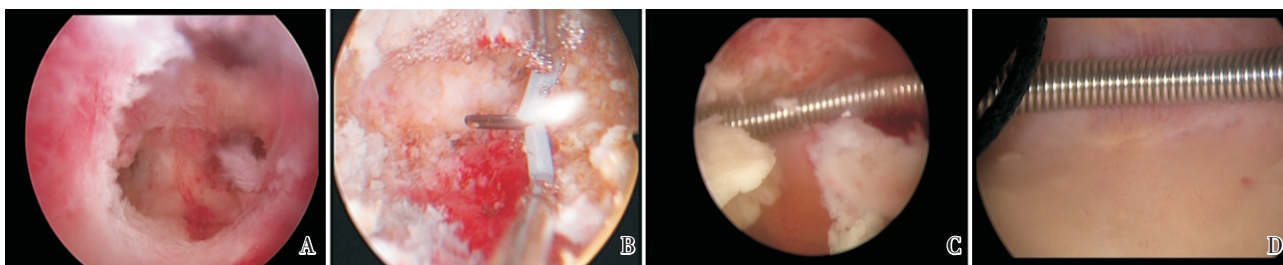


图 1 手术前后宫腔情况

Fig.1 Intrauterine situation before and after surgery

A: Intrauterine situation before surgery; B: Transcervical resection of adhesions; C: Uterine cavity was basically normal one month after surgery, but the endometrium poorly repaired, fibrous scar could be seen; D: 3 month after surgery, the uterine cavity was normal, and the thickness and coverage area of endometrium was better than before, little fibrous scar could be seen.

侧宫角及输卵管开口可见。术后子宫内膜增厚较术前比较有统计学差异。②好转:月经量较术前增多,但仍较既往正常月经量少,或临床症状稍好转。宫腔镜下见宫腔较分离前明显增大,但仍有部分粘连形成。术后子宫内膜增厚较术前比较有统计学差异。③无效:月经量、临床症状较术前无改变,宫腔仍呈筒装狭窄。术后子宫内膜增厚较术前比较有统计学差异。其中①+②定义为有效。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 15.0 软件对数据进行统计学分析,计数资料采用卡方检验,连续变量资料以均数±标准差表示,多组比较的差异性检验采用方差分析,术前后比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 手术及药物反应情况

72 例患者手术均顺利,平均手术时间 20.6($S = 5.1$)min,术中出血量 16.4($S = 3.6$)mL,平均住院时间 3.2($S = 1.4$)d,术中无大量出血、水中毒、子宫穿孔等并发症,术后随诊均无发生盆腔感染等。其中中度宫腔粘连术中检查宫腔内可见程度不等的正常子宫内膜残留,但较菲薄;重度粘连者宫腔内正常内膜面积及厚度均较中度者差。所有患者术后人工周期治疗服药期间均无恶心、呕吐等胃肠道反应;术后 3 个月复查肝功能、出凝血常规等均正常,无静脉血栓形成;6 例出现经前期乳房胀痛较术前不透明,复查乳腺 B 超乳腺囊性结节较术前无明显增大。

2.2 手术前后宫腔镜检查情况

宫腔粘连患者术前宫腔镜下检查可见宫腔狭

小、变浅,呈桶状或针孔状,宫腔内广泛疤痕及肌性粘连索形成,子宫内膜少,宫壁粘着或粘连带肥厚,大部分宫腔粘连封闭,双侧输卵管开口未见和宫腔中上端基本封闭(图 1A),于宫腔镜电切镜下用针状电极电切分离宫腔内粘连部位,尽量暴露双侧输卵管开口,至基本恢复宫腔正常大小及形态,术后常规宫内放置圆形金属宫内节育器一枚(图 1B)。术后予人工周期治疗,并分别于术后第 1 个月、第 3 个月早卵泡期复查宫腔镜了解宫腔形态恢复情况。术后第一个月可见宫腔形态基本正常,但子宫内膜菲薄,修复尚欠佳,宫壁可见程度不等的少量早期纤维疤痕(图 1C);术后第 3 个月宫腔镜检查见宫腔形态正常,子宫内膜较前增厚、覆盖面积增加,宫壁纤维疤痕减少或未见,宫壁光滑(图 1D)。

2.3 手术前后 B 超监测子宫内膜厚度差异

72 例患者术前及术后 3 个月均于排卵期 B 超监测子宫内膜厚度,与正常对照组相比较宫腔粘连术前子宫内膜厚度较正常组菲薄,术后人工周期治疗 3 个月后子宫内膜厚度较术前增厚,但仍较正常对照组薄。方差分析法对三组数据进行统计学分析,其差异具有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。进一步采用 Bonferonni 法进行组内两两对比,三组子宫内膜厚度的两两比较,差异皆有统计学意义($P < 0.01$)。

采用配对资料的 *t* 检验对中度、重度宫腔粘连患者手术前与术后 3 个月子宫内膜差异行统计学分析,差异均有统计学意义(表 2)。

2.4 临床症状术后改善情况

结合以上宫腔镜检查所观察宫腔恢复情况及子宫内膜厚度修复情况结合患者临床症状转归,

表 1 宫腔粘连手术前后与正常组子宫内膜厚度差异

Table 1 Differences of endometrium thickness between normal and intrauterine adhesion (IUA) groups

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

	<i>n</i>	Endometrium thickness
Control	46	8.83 ± 0.64
IUA Pre-operation	72	4.12 ± 1.06
IUA Post-operation	72	5.97 ± 0.49

$F = 124.05, P < 0.01$

表 2 中度和重度宫腔粘连手术前后子宫内膜厚度差异

Table 2 Differences of endometrium thickness between pre- and post-surgery in moderate and severe IUA

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

IUA group	<i>n</i>	Pre-operation	Post-operation	Difference	<i>P</i>
Medium	44	4.59 ± 0.91	6.18 ± 0.73	1.59 ± 1.16	<0.001
Severe	28	3.57 ± 0.82	5.61 ± 0.46	2.04 ± 1.16	<0.001

综合判定、分析患者临床预后。中度宫腔粘连组(共 44 例)26 例术后月经量基本恢复正常、临床症状明显好转,术后 3 个月复查宫腔镜宫腔形态及大小正常,可见子宫内膜增厚、光滑,治愈率 59.1%;16 例月经量较术前增多,但仍较既往正常月经量少,临床症状稍好转,宫腔镜下见宫腔较分离前明显增大,但仍有部分粘连形成,好转率 36.4%;2 例临床症状较术前无明显改善,术后复查宫腔镜宫腔仍狭小,再次形成宫腔粘连(中度),无效率 0.05%。3 例术后正常妊娠,均无出现胚胎停育、先兆流产征象。重组(共 28 例)术后 6 例月经量基本正常,术后复查宫腔镜宫腔形态及大小正常,治愈率 21.4%;14 例月经量较术前增多,但仍较既往正常月经量少,临床症状好转,宫腔镜下见宫腔增大,但仍有部分粘连形成,好转率 50.0%;8 例临床症状无明显改善,术后宫腔镜检查宫腔内再次形成宫腔粘连。随访至今尚无妊娠者。由表 3 可见中度与重度宫腔粘连患者临床预后差异有统计学意义,即中度宫腔粘连患者临床预后优于重度宫腔粘连患者。

3 讨 论

宫腔粘连(IUA)是指各种因素所致子宫内膜基层损伤后,宫腔肌壁和(或)宫颈管的相互粘

表 3 中重度宫腔粘连临床预后差异

Table 3 Clinical improvement difference between two groups

(cases)

IUA Group	Cure	Improve	Effective	Invalid	Total
Medium	26	16	42	2	44
Severe	6	14	20	8	28

$\chi^2 = 4.16, P = 0.03$

连^[5],其危害主要表现为影响育龄期女性月经及生育功能。临床表现主要为:在月经方面引起继发性经量减少、闭经、颈管粘连患者因经血不畅出现周期性下腹痛;在生育方面影响主要为继发不孕、习惯性流产、稽留流产、早产、死胎等,少数可妊娠到足月,但也常合并胎盘残留、胎盘植入、产后出血等严重产科并发症。如本组 72 例患者中 26 例(36.1%)表现月经量减少,16 例(22.2%)表现为清宫术后继发不孕,12 例(16.7%)出现清宫术后闭经,6 例(8.3%)表现为反复流产,8 例(11.1%)表现为清宫术后继发周期性腹痛,4 例(5.6%)无明显临床表现于孕前 B 超检查发现宫腔粘连。宫腔粘连多数由宫腔手术操作所致创伤引起,文献报道 90%以上的 IUA 是由宫腔手术操作损伤子宫内膜基层引起^[2]。本组 72 例患者均有清宫史,清宫次数 1~6 次,平均 2($S = 2.6$)次;末次清宫距出现临床症状时间 2 个月~4 年,平均 2.1($S = 1.7$)年。近年来随着宫腔操作的增加,IUA 的发病率逐渐上升,已成为危害育龄期女性身心健康的常见问题。

宫腔粘连的临床症状及辅助检查常缺乏特异性,B 超声像常需注意与双子宫、残角子宫、子宫纵隔等相鉴别,必要时行三维 B 超检查协助排除子宫畸形情况。另外,对以月经量少为主要临床表现、B 超检查仅发现“子宫内膜菲薄”者需与特发性月经量减少、内分泌水平异常等所致的月经量减少相鉴别。全面综合的分析患者病史、性激素情况并协助 B 超、宫腔镜检查等不难做出诊断。

宫腔粘连由于诊断困难、手术风险较大、术后复发率高,其治疗方案选择一直是临床治疗的难题。随着宫腔镜技术的发展,宫腔镜下宫腔粘连切除术(TCRA)于直视下有针对性地分离或切开宫腔粘连,成为治疗宫腔粘连的标准方法^[6]。然而,术后再粘连的预防至今仍是临床治疗中的难题。宫腔粘连的患者子宫内膜基层破坏较严重,导

致子宫内膜及腺体的再生能力低下,目前临床多推荐应用大剂量雌激素周期治疗来防止术后新的粘连形成并促进内膜的覆盖^[7]。其理论依据为:周期性雌激素可刺激子宫内膜的生长,从而迅速覆盖以前粘连处之纤维化疤痕,加速裸露区上皮化^[8-9],使之不相互重新粘连有利于新生内膜的生长,以达到改善月经量及月经时间的效果,恢复宫腔正常形态。本组宫腔粘连患者手术前后 B 超监测子宫内膜变化提示,其治疗前子宫内膜菲薄,平均厚度仅 4.12 mm。宫腔粘连电切术予雌激素 9 mg/d 人工周期 3 个月治疗后其子宫内膜厚度较术前有好转,并与术前内膜厚度差异具有统计学意义,由此说明了大剂量雌激素冲击疗法有助于子宫内膜生长、修复。其中中度宫腔粘连患者术后子宫内膜恢复及临床治愈率情况均较重度宫腔粘连组好,考虑与术前残存的子宫内膜范围及子宫内膜的再生能力有关,可见宫腔粘连术后恢复情况与术前宫腔粘连面积,粘连程度等基础状况密切相关。

但本研究同时反映目前宫腔粘连的临床治疗预后并不令人满意,IUA 行 TCRA 术后再粘连现象屡见不鲜,其治疗仍然为临床的棘手问题。研究资料显示,重度 IUA 术后再粘连率仍高达 20%~62%^[9]。本组中度宫腔粘连组(共 44 例)术后治愈率仅 59.1%,好转率 36.4%,术后随访 6 个月目前仅 3 例成功妊娠;重度宫腔粘连组(共 28 例)术后治愈率仅 21.4%,与文献报道相符。主要与在子宫内膜基层遭到严重破坏后,内膜再生能力显著下降有关。术后大剂量的雌激素治疗存在胃肠道反应、肝肾功能受损、血栓形成、心血管事件、乳腺癌等相关风险,因此用药前需完善相关检查、严格评估患者情况把握适应证,服药期间严密监测患者有无胃肠反应、肝肾功能、出凝血功能、乳腺情况等,及时调整药物剂量,必要时停止给药。本组患者术后人工周期治疗随访观察服药期间均无恶心、呕吐等胃肠道反应;术后 3 个月复查肝功能、出凝血常规等均正常,无静脉血栓形成;定期复查乳腺 B 超无明显异常。

由此可见,宫腔粘连电切分离术后辅以人工周期治疗方案是有必要的,且 9 mg/d 的雌激素用

量是相对安全、有效的。宫腔粘连术后其子宫内膜厚度较术前增厚,但仍未能达正常范围,临床疗效尚欠满意。其中中度宫腔粘连电切分离术后患者子宫内膜恢复及临床治愈率情况均较重度宫腔粘连组良好,提示:宫腔粘连患者的临床预后与其术前宫腔病变程度、范围及残存子宫内膜面积及生长情况等相关。

而对于宫腔粘连形成及术后子宫内膜修复机制目前尚缺乏相关研究,对于术后预防再次宫腔粘连形成的人工周期中雌激素的最佳用药剂量目前临床尚无定论,需要我们进一步探讨。

参考文献:

- [1] Marker A, Singh M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility[J]. *Med Res Rev*, 2006, 26(6): 699-746.
- [2] Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions[J]. *Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(5): 555-569.
- [3] AI-Inany H. Intrauterine adhesions—An update[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80(11): 986-993.
- [4] Higham JM, OBrien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart [J]. *Obstet Gynaecol*, 1990, 97(8): 734-739.
- [5] Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? [J]. *Curr Opin Gynecol*, 2007, 19(3): 207-214.
- [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] Obinson JK, Colimon LM, Isaacson KB, et al. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions: Asherman syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(2): 409-414.
- [8] Römer T, Schmidt T, Foth D. Pre- and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery [J]. *Contrib Gynecol Obstet*, 2000, 20(1): 1-12.
- [9] Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome: one century later [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(4): 759-779.

(编辑 张恩健)