

自交联透明质酸钠凝胶预防中重度宫腔粘连分离术后再粘连*

方淑英** 孙欢瑾 张 晖 王孙英

(浙江省杭州市富阳区妇幼保健院妇科一区, 杭州 311400)

【摘要】 目的 探讨宫腔镜下中重度宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 粘连分离术后放置自交联透明质酸钠凝胶预防术后再粘连的价值。 **方法** 2016 年 9 月 ~ 2018 年 1 月 90 例美国生育学会 (American Fertility Society, AFS) IUA 评分为中重度 IUA 在宫腔镜下行冷刀粘连分离, 按照术后预防粘连方法不同分为观察组和对照组, 每组 45 例, 观察组粘连分离后宫腔内放置自交联透明质酸钠凝胶防止术后再粘连, 对照组粘连分离后宫腔内放置金属宫形环防止术后再粘连。术后 2 个月进行第 2 次宫腔镜检查, 再次对 IUA 进行分级, 评价术后 2 个月防止 IUA 的有效率。 **结果** 2 组均未发生冷刀粘连分离术及材料相关的不良事件和并发症。术后 2 个月宫腔镜二次探查: 观察组术后宫腔粘连有效率 80.0% (36/45), 明显高于对照组 60.0% (27/45) ($\chi^2 = 4.286, P = 0.038$); 观察组 IUA 累及范围得分和 AFS 总分明显低于对照组 ($t = -3.901, P = 0.000; t = -3.360, P = 0.001$); 观察组中重度 IUA 发生率为 15.6% (7/45), 明显低于对照组 35.6% (16/45) ($\chi^2 = 4.731, P = 0.030$)。 **结论** 术后宫腔内放置自交联透明质酸钠凝胶能够有效减少中重度 IUA 分离手术后再粘连发生率, 并降低粘连严重程度, 预防 IUA 复发优于宫形环。

【关键词】 宫腔粘连; 宫腔镜; 冷刀粘连分离术; 透明质酸钠; 凝胶; 宫内节育器

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2020) 06 - 0494 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1009 - 6604.2020.06.003

Self-crosslinked Sodium Hyaluronate Gel for the Prevention of Re-adhesion After Separation of Moderate to Severe Intrauterine Adhesion Fang Shuying, Sun Huanjin, Zhang Hui, et al. Department of Gynecology, Hangzhou Fuyang Women and Children Hospital, Hangzhou 311400, China

Corresponding author: Fang Shuying, E-mail: 2603238670@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of placement of self-crosslinked sodium hyaluronate gel after separation of moderate to severe intrauterine adhesion (IUA) under hysteroscopy to prevent postoperative re-adhesion. **Methods** From September 2016 to January 2018, 90 cases of moderate to severe IUA classified by IUA score of American Fertility Society (AFS) were divided into observation group ($n = 45$) and control group ($n = 45$) according to different methods of preventing postoperative re-adhesion. The adhesion was separated by cold knife under hysteroscopy. In the observation group, self-crosslinked sodium hyaluronate gel was placed in the uterine cavity after adhesion separation to prevent postoperative re-adhesion, while in the control group, metal uterine ring was placed in the uterine cavity after adhesion separation to prevent postoperative re-adhesion. The second hysteroscopy was performed 2 months after operation. The uterine adhesion was graded again, and the effective rate of preventing uterine adhesion 2 months after operation was evaluated. **Results** No material-related adverse events and complications occurred during cold knife adhesion separation. The second hysteroscopy 2 months after operation showed that the rate of uterine adhesion was 80.0% (36/45), which was significantly higher than that in the control group [60.0% (27/45), $\chi^2 = 4.286, P = 0.038$]. In the observation group, the range score and IUA score were significantly lower than those in the control group ($t = -3.901, P = 0.000; t = -3.360, P = 0.001$). The incidence of moderate to severe intrauterine adhesion was 15.6% (7/45) at 2 months after operation in the observation group, which was significantly lower than the control group [35.6% (16/45), $\chi^2 = 4.731, P = 0.030$]. **Conclusion** Postoperative self-

* 基金项目: 杭州市富阳区科技计划项目 (2016SK011)

** 通讯作者, E-mail: 2603238670@qq.com

crosslinked sodium hyaluronate gel can effectively reduce the incidence of re-adhesion after separation of moderate to severe IUA, reduce the severity of adhesions, and prevent the recurrence of adhesions better than uterine ring.

[Key Words] Intrauterine adhesion; Hysteroscopy; Cold knife adhesion separation; Sodium hyaluronate; Gel; Intrauterine device

宫腔粘连 (intrauterine adhesions, IUA) 是多种原因导致的子宫内膜基底层损伤, 引起子宫肌壁的相互粘连, 以致宫颈管、子宫腔部分或全部闭塞^[1], 临床上可引起一系列月经量减少、闭经、不孕以及反复流产等症状^[2-4], 严重危害育龄女性的生殖生理健康。宫腔镜下 IUA 分离术是目前治疗 IUA 常用、有效的方法, 可有效分离粘连组织, 恢复宫腔解剖学形态。防止术后再粘连常用的方法包括宫腔内放置宫内节育器联合雌孕激素序贯疗法、Foley 球囊导尿管、可吸收性防粘连材料等^[5-7], 但各有一定局限性。因此, 术后再粘连的预防仍是临床治疗中的难题。我们对 2016 年 9 月~2018 年 1 月我院 90 例中重度 IUA 在冷刀宫腔粘连分离术后宫腔内分别应用自交联透明质酸钠凝胶或宫形环预防粘连, 术后 2 个月进行宫腔镜检查, 旨在观察自交联透明质酸钠凝胶在预防 IUA 术后再粘连的临床疗效。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性对照研究, 通过我院伦理委员会审批, 所有患者签署知情同意书。病例选择标准: ①按照 1998 年版美国生育学会 (American Fertility

Society, AFS) 制定的 IUA 评分标准^[8] (IUA 范围: <1/3 为 1 分, 1/3~2/3 为 2 分, >2/3 为 4 分; IUA 类型: 膜样 1 分, 膜样及致密 2 分, 致密 4 分; 月经模式正常 0, 月经过少 2 分, 闭经 4 分。1~4 分轻度粘连; 5~8 分中度粘连; 9~12 分重度粘连), 宫腔镜下诊断为中重度 IUA; ②年龄 20~40 岁育龄妇女, 且有生育要求; ③初次行宫腔镜冷刀粘连分离术, 术后 3 个月能完成随访; ④自愿参加并能配合完成本研究。排除标准: ①有透明质酸的过敏史; ②合并严重的心、肝、肾等脏器功能不全或凝血功能紊乱者; ③合并生殖系统炎症、恶性肿瘤或子宫畸形。选取 2016 年 9 月~2018 年 1 月 90 例因人工流产后或清宫术后月经量减少或闭经就诊, 有生育要求, 三维超声提示内膜局部回声失落及中断, 考虑 IUA。90 例中重度 IUA 按就诊顺序单号为观察组 (粘连分离后宫腔内放置自交联透明质酸钠凝胶), 双号为对照组 (粘连分离后宫腔内放置金属宫形环 IUD), 各 45 例。观察组年龄 20~40 岁, 病程 2~15 个月, 流产清宫 1~7 次; 对照组年龄 20~39 岁, 病程 4~13 个月, 流产清宫 1~6 次。2 组年龄、病程、流产清宫次数及 IUA 严重程度等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性, 见表 1。

表 1 2 组一般资料比较 ($n = 45, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 年龄(岁) | 病程(月) | 流产清宫 (次) | 粘连程度 | | AFS 评分(分) | | | |
|---------------|-------------|-------------|--------------|------------------|-------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | | 中度 | 重度 | IUA 累及范围 | IUA 类型 | 月经模式 | 总分 |
| 观察组 | 31.4 ± 4.6 | 7.9 ± 3.0 | 3.1 ± 1.4 | 21 | 24 | 3.1 ± 1.0 | 2.7 ± 1.2 | 2.4 ± 0.8 | 8.3 ± 1.9 |
| 对照组 | 31.2 ± 3.7 | 7.4 ± 3.0 | 3.6 ± 1.5 | 22 | 23 | 3.0 ± 1.0 | 2.8 ± 1.2 | 2.3 ± 0.7 | 8.1 ± 2.1 |
| $t(\chi^2)$ 值 | $t = 0.227$ | $t = 0.743$ | $t = -1.468$ | $\chi^2 = 0.045$ | | $t = 0.418$ | $t = -0.261$ | $t = 1.098$ | $t = 0.477$ |
| P 值 | 0.821 | 0.460 | 0.146 | 0.833 | 0.677 | 0.795 | 0.275 | 0.634 | |

1.2 方法

手术均选择在卵泡早期, 继发闭经经人工周期治疗后无撤退性出血且伴周期性下腹痛者, 手术时间为腹痛消失后 3~7 d, 此时子宫内膜较薄, 术中视野清晰, 有助于辨认粘连组织层次, 减少粘连分离的不彻底性。继发闭经经人工周期治疗后无撤退性出血且不伴腹痛者, 随时行宫腔镜手术。全麻。必要时可在超声监测下进行操作。德国 Storz 4.5 mm 连续灌流宫腔镜检查镜, 灌流液为 0.9% 生理盐水。

设定膨宫压力 75~100 mm Hg (低于患者平均动脉压), 流速 300 ml/min。宫腔镜冷刀粘连分离手术, 应用微型钳分离及微型剪剪开宫腔苍白瘢痕粘连, 修剪瘢痕组织, 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。手术完成后, 观察组在 B 超引导下将医用自交联透明质酸钠凝胶 (常州百瑞吉生物医药有限公司, 国械注准, 20153641542) 通过配有专用注射器推注至宫底部, 此时可将患者臀高头低位, 宫颈钳轻轻夹闭宫颈口,

缓慢推注药物,使其充满宫腔并覆盖手术创面;对照组宫腔内放置宫形环。

术后处理:抗生素围手术期预防感染。补佳乐 2 mg 每 12 h 一次口服 21 d,最后 5 天加黄体酮胶囊 100 mg 每 12 h 一次口服 5 d,人工周期治疗 2 个月。

1.3 观察指标

术后随访月经量,随访 2 个月。术后 2 个月月经干净 3~7 d 内行宫腔镜二次探查,观察宫腔形态是否正常、有否再次粘连。根据 AFS 评分标准询问月经状况,将粘连范围、类型和月经模式的评分相加为总分,术后 2 个月 AFS 总分较术前减少 ≥ 4 分为治疗有效,AFS 总分 ≥ 5 分为宫腔再粘连^[8]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 进行统计分析。正态分布的计

量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料用中位数(最小值~最大值)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2 组患者均未发生冷刀粘连分离术及与材料有关的不良事件和并发症。术后 2 个月观察组 AFS 总分明显低于对照组($P = 0.001$),有效率明显高于对照组($P = 0.038$),中重度 IUA 发生率明显低于对照组($P = 0.030$),宫腔粘连累及范围明显优于对照组($P = 0.000$),2 组粘连类型评分差异无显著性($P = 0.064$),月经模式差异无显著性($P = 0.203$),见表 2。

表 2 2 组术后 2 个月宫腔粘连 AFS 评分及有效率比较($n = 45, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | AFS 评分(分) | | | | 有效率 | 中重度 IUA 发生率 |
|------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|------------------|------------------|
| | IUA 累及范围 | IUA 类型 | 月经模式* | 总分 | | |
| 观察组 | 1.1 \pm 0.3 | 1.2 \pm 0.4 | 2(0~2) | 3.4 \pm 1.2 | 80.0%(36/45) | 15.6%(7/45) |
| 对照组 | 1.5 \pm 0.5 | 1.4 \pm 0.5 | 1.5(1~2) | 4.2 \pm 1.1 | 60.0%(27/45) | 35.6%(16/45) |
| $t(Z, \chi^2)$ 值 | $t = -3.901$ | $t = -1.876$ | $Z = -1.273$ | $t = -3.360$ | $\chi^2 = 4.286$ | $\chi^2 = 4.731$ |
| P 值 | 0.000 | 0.064 | 0.203 | 0.001 | 0.038 | 0.030 |

* 数据偏态分布,用中位数(最小值~最大值)表示

3 讨论

IUA 根源于子宫内膜损伤,主要易感因素是创伤和感染。妊娠期子宫内膜损伤占 70%~80%^[9],是主要的发病因素,包括产后或终止妊娠刮宫,人工流产吸宫术等,发生机制可能与妊娠期子宫变化对创伤相对易感及低雌激素水平影响内膜再生修复有关^[10]。感染作为 IUA 形成的另一易感因素,目前尚有争议,7.41% 的 IUA 患者有盆腔炎性疾病史^[11],子宫内膜的炎症反应可能抑制内膜再生修复,促进纤维化增生。因此,提醒术者在进行与妊娠相关的宫腔内手术操作时,动作要轻柔,减轻对宫腔组织的损伤。对于潜在宫腔感染可能的患者,及时抗炎治疗,避免或减少 IUA 的发生。宫腔镜下宫腔粘连分离术(transcervical resection of adhesions, TCRA)为治疗 IUA 的标准方法,宫腔镜直视下分离粘连,切除粘连瘢痕,使患者恢复正常宫腔形态及正常月经。然而 IUA 术后再粘连率为 3.1%~23.5%,其中重度 IUA 高达 62.5%^[12],严重影响患者的身心健康。因此,如何预防 TCRA 术后再粘连是保证手术疗效的关键。子宫腔为潜在腔隙,生理状态下宫体前后

壁呈贴合状态,TCRA 术后无干预状态下,子宫腔手术创面直接互相接触,从而再次形成粘连组织。目前,临床上最常用的预防再粘连方法是子宫腔隔离屏障方法,即在损伤早期修复的关键时期减少创面接触,以减少组织表面之间纤维形成。粘连分离术后的再粘连影响并决定治疗效果。

透明质酸是一种葡聚糖醛酸,广泛存在于羊水、胎盘、皮肤和关节软骨等多个组织中,因其降解产物有促进创面愈合、血管再生及调节炎症等作用,故可用于预防盆腔或腹腔粘连,临床应用效果较理想。但自然的透明质酸钠凝胶的流动性较大,体内半衰期仅 24 h,难以在粘连形成的关键阶段中预防粘连发生,故临床应用效果不甚理想。为降低其流动性、延长存留时间,本研究采用高黏弹性的自交联透明质酸钠凝胶进行术后再粘连的预防,其对发酵技术生产的透明质酸进行独特的交联、改性技术后制作而成,具有良好的动力黏稠度及组织相容性。术毕通过配有专用注射器推注自交联透明质酸钠凝胶至宫底部,在体内滞留更久,留置后在 14 d 内逐步降解吸收,且与动物来源的透明质酸不同,无免疫排斥作用,炎症反应较轻^[13]。

TCRA 术后进行宫腔镜二次探查术已达成共识,美国妇科腔镜学会(American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL)推荐术后 2~3 个月进行宫腔形态的再次评估^[14],本研究均于术后 2 个月复查。术后 2 个月复查及宫腔镜二次探查,虽然 2 组月经模式差异无显著性($P=0.203$),但是观察组 IUA 累及范围评分和 AFS 总分均更低,且有效率更高,达到 80.0%(36/45)。目前,IUA 尚无统一治疗方案。李淑红等^[15]报道以宫腔镜下 TCRA 为主的综合治疗,术后应用宫腔支撑球囊、医用几丁糖,TCRA 术后复发率 50%。自交联透明质酸钠凝胶能明显减少术后再粘连的发生,机制可能包括以下几个方面。①炎症反应的调节作用:透明质酸的降解分子能减少局部炎细胞的浸润及炎性因子的分泌,抑制成纤维细胞的合成,减少肉芽组织的形成,从而预防粘连的发生;②再生环境的创造:再粘连的发生与子宫内膜细胞的再生息息有关,而透明质酸能为其提供合适的再生环境,促进其再生为有正常结构、功能的内膜,从根本上防治粘连的发生;③机械隔离:自交联透明质酸钠凝胶具有良好的动力黏稠度及组织相容性,且自交联透明质酸钠凝胶的分子之间有大量的空隙,血液、组织渗液能进入、充盈这些间隙,导致凝胶膨胀,隔开可能贴合在一起的创面,通过物理隔离作用来预防粘连的发生,且对内膜组织存在一定的压力,可减少渗液的分泌。此外,观察组在随访过程中均未出现严重不良事件和并发症,提示自交联透明质酸钠凝胶具有较好的安全性。

本研究结果显示术后宫腔内留置自交联透明质酸钠凝胶能有效预防中重度 IUA 术后再粘连的发生,预防 IUA 复发优于宫形环。

参考文献

- Attilio Di Spiezio Sardo, Calagna G, Scognamiglio M, et al. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 182-192.
- Gilman AR, Dewar KM, Rhone SA, et al. Intrauterine adhesions following miscarriage: look and learn. *J Obstet Gynaecol Can*, 2016, 38(5): 453-457.
- Hanstede MM, van der Meij E, Goedemans L, et al. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertil Steril*, 2015, 104(6): 1561-1568. e1.
- Chen L, Zhang H, Wang Q, et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(2): 299-304.
- Gupta S, Talaulikar VS, Onwude J, et al. A pilot study of Foley's catheter balloon for prevention of intrauterine adhesions following breach of uterine cavity in complex myoma surgery. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(4): 829-832.
- Acunzo G, Guida M, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod*, 2003, 18(9): 1918-1921.
- Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 160-164.
- 肖松舒, 万亚军, 邹放军, 等. 自交联透明质酸钠凝胶预防中重度宫腔粘连分离手术后再粘连的前瞻性、随机、阴性对照临床研究. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(1): 32-36.
- Efetie ER, Umezulike AC, Okafor UV. Clinical and demographic characteristics of women with intrauterine adhesion in Abuja, Nigeria. *Obstet Gynecol Int*, 2012, 7(11): 435-475.
- Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome: one century later. *Fertil Steril*, 2008, 89(4): 759-779.
- Gaya SA, Adamu IS, Yakasai IA, et al. Review of intrauterine adhesiolysis at the Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria. *Ann Afr Med*, 2012, 11(2): 65-69.
- Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(5): 555-569.
- Chen Q, Sun G, Wang Y, et al. The evaluation of two new hyaluronan hydrogels as nasal dressing in the rabbit maxillary sinus. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(2): 152-156.
- AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(1): 1-7.
- 李淑红, 翟妍, 张震宇, 等. 宫腔镜下宫腔粘连分离术为主导的综合疗法治疗重度宫腔粘连 30 例临床分析. *中国微创外科杂志*, 2019, 19(12): 1074-1078.

(收稿日期: 2019-11-18)

(修回日期: 2020-04-05)

(责任编辑: 李贺琼)