

改良式宫腔粘连分离术在薄型子宫内膜中的应用价值

李辉杰¹, 魏红英², 朱新全¹

(1. 河南省商丘市第五人民医院 微创外科, 河南 商丘, 476000;

2. 河南省中医院 妇产科, 河南 郑州, 450002)

摘要: **目的** 探讨有效治疗薄型子宫内膜(TE)及复原子宫生殖功能的方法。**方法** 回顾性分析48例TE患者改良式宫腔粘连分离术前后经期天数、月经量的月经失血评估表(PBAC)评分及超声指标。**结果** 48例患者术后经期平均天数为(5.60 ± 1.40) d, 长于术前的(4.30 ± 1.20) d, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后月经量PBAC评分为(55.60 ± 6.20)分, 高于术前的(21.40 ± 5.60)分, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 手术前后双侧子宫动脉阻力指数(RI)均值和脉冲指数(PI)均值的差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后子宫内膜厚度为(9.10 ± 1.10) mm, 子宫内膜容积为(4.68 ± 0.81) cm^3 , 大于术前的(4.30 ± 1.20) mm和(3.21 ± 0.31) cm^3 , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后子宫内膜的RI值为(0.51 ± 0.13), PI值为(0.77 ± 0.26), 低于术前的(0.59 ± 0.07)和(0.91 ± 0.18), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。48例患者妊娠率为60.4%。子宫内膜容积及子宫内膜厚度与妊娠呈正相关($P < 0.05$), 子宫内膜RI值和PI值与妊娠呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 改电流切割为“冷针”物理机械分离瘢痕粘连组织, 可有效修复宫腔的瘢痕粘连, 有利于术后子宫内膜血流重建, 改善TE患者的宫腔容受性, 复原子宫生殖功能。

关键词: 宫腔镜; 薄型子宫内膜; 宫腔粘连分离术; 生殖功能; 子宫内膜; 子宫动脉

中图分类号: R 713; R 714.63; R 244 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)04-050-05 DOI: 10.7619/jcmp.20233057

Application value of modified hysteroscopic adhesiolysis in the treatment of thin endometrium

LI Huijie¹, WEI Hongying², ZHU Xinquan¹

(1. Department of Minimally Invasive Surgery, Shangqiu Fifth People's Hospital in Henan Province, Shangqiu, Henan, 476000; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450002)

Abstract: **Objective** To explore the effective therapeutic methods for thin endometrium (TE) and recovery of reproductive function of uterine. **Methods** Menstrual days, the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score for menstrual volume, and ultrasound indicators before and after modified hysteroscopic adhesiolysis in 48 patients with TE were retrospectively analyzed. **Results** The average postoperative menstrual period of 48 patients was (5.60 ± 1.40) days, which was significantly longer than (4.30 ± 1.20) days before operation ($P < 0.05$); the postoperative PBAC score for menstrual volume was (55.60 ± 6.20) points, which was significantly higher than (21.40 ± 5.60) points before operation ($P < 0.05$); there were no significant differences in the mean resistance index (RI) and pulse index (PI) of bilateral uterine arteries before and after surgery ($P > 0.05$); the postoperative endometrial thickness and the endometrial volume were (9.10 ± 1.10) mm and (4.68 ± 0.81) cm^3 , which were significantly higher than (4.30 ± 1.20) mm and (3.21 ± 0.31) cm^3 before operation ($P < 0.05$); the postoperative RI value and PI value of the endometrium were (0.51 ± 0.13) and (0.77 ± 0.26), which were significantly lower than (0.59 ± 0.07) and (0.91 ± 0.18) before operation ($P < 0.05$). The pregnancy rate of 48 patients was 60.4%. The volume and thickness of the endometrium were positively significantly correlated with pregnancy ($P < 0.05$), while the RI and PI values of the endometrium were negatively significantly correlated with pregnancy ($P < 0.05$). **Conclusion** Changing electric current cutting to "cold needle" physical and mechanical

separation of scar adhesions can effectively repair scar adhesions in the uterine cavity, facilitate postoperative reconstruction of endometrial blood flow, improve uterine receptivity of TE patients, and restore uterine reproductive function.

Key words: hysteroscope; thin endometrium; hysteroscopic adhesiolysis; reproductive function; endometrium; uterine arteries

薄型子宫内膜(TE)是指子宫内膜厚度低于能成功维持妊娠的阈值,受各种病理、非计划治疗等因素的影响,近年来TE发生率呈逐年上升趋势,造成了不孕或反复妊娠丢失(RPL)等诸多生殖问题^[1-2]。TE的发病机制较为复杂,内分泌治疗、宫腔灌注及中医药等治疗手段也较难获得理想的效果^[3]。基础研究^[4]发现,诸多药物治疗失败的原因是子宫内膜结合带部位变异,血管网稀疏,药物浓度难以满足内膜的生长需要。有研究^[5]应用宫腔镜冷刀技术进行治疗的效果较为确切,但冷刀操作系统昂贵、易损坏,且缺乏有效镜下止血方法,所需学习曲线也较长,在基层医院很难推广。本研究探讨有效治疗TE患者及复原子宫生殖功能的方法,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年6月—2021年6月收治的48例TE患者的临床资料,所有入选者诊断参照中华医学会生殖医学分会颁布的《辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识》^[6]。排除内分泌因素所致患者,纳入的均为单纯药物治疗2~3个月失败者,包括芬吗通8例,芬吗通联合阿司匹林16例,芬吗通联合西地那非3例,芬吗通联合坤泰胶囊8例,芬吗通联合麒麟丸5例,芬吗通联合中药8例。患者平均年龄为(26.90±7.30)岁,病程为(18.20±5.60)个月,经期为(4.10±1.10)d,月经量的月经失血评估表(PBAC)评分为(21.40±5.60)分,子宫内膜厚度为(4.30±1.20)mm,子宫内膜容积为(3.21±0.31)cm³,双侧子宫动脉阻力指数(RI)为(0.67±0.14),双侧子宫动脉脉冲指数(PI)为(1.38±0.24),子宫内膜RI为(0.59±0.07),子宫内膜PI为(0.91±0.18)。患者临床伴有不孕或反复妊娠丢失,排除内膜结核、子宫纵隔及其他内膜病变等;合并不孕者26例(54.2%),合并反复种植失败者22例(45.8%);宫腔操作史情况包括人工流产者24例(50.0%),药流失败

清宫者11例(22.9%),引产钳刮术者6例(12.5%),异常子宫出血行诊刮术者5例(10.4%),葡萄胎清宫者2例(4.2%);宫腔镜显示均为周围型粘连,采用美国生育协会评分系统评价,其中轻度41例,中度7例。本研究获医院伦理委员会批准,征得患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 术前准备:手术选择在月经干净3~7d内进行,术前30min放置卡孕(卡前列甲酯栓,国药准字H10800006,东北制药)预处理宫颈。采取曲马多联合宫颈旁区域阻滞麻醉,麻醉达成后,在超声监视下进行操作^[7]。

1.2.2 手术步骤:术前宫腔镜检查见图1。依据术前检查所见,麻醉达成后,置入电切镜,按图2A所示针状单极垂直于瘢痕粘连带,“犁地”样推开粘连带,使挛缩宫腔恢复到正常形态,遇有出血,针状单极点状电凝止血;遇有组织坚韧分离困难时,改为电切割,并退出本研究。按图2B所示环形单极“耙地”样去除瘢痕组织而暴露基底新鲜组织,以利于术后内膜攀爬修复。

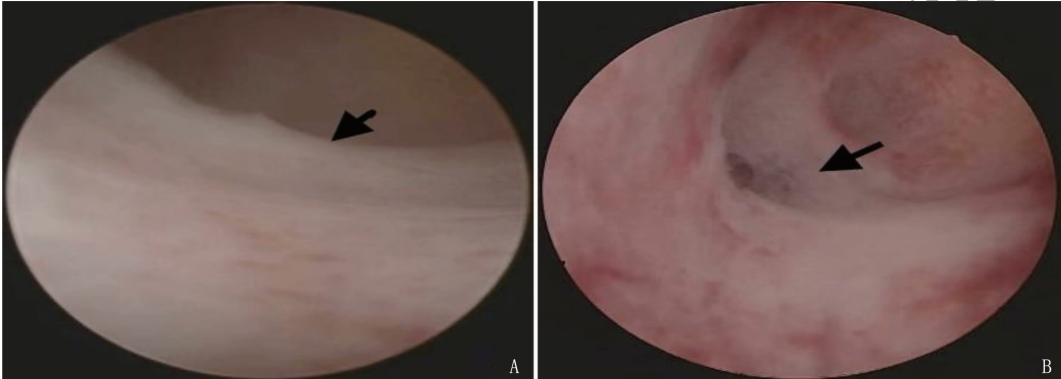
1.2.3 术后处理:查无明显出血后留置Foley球囊管止血及预防粘连,球囊大小依据宫腔情况而定(3~5mL生理盐水),留置5d后取出,术后预防性应用抗生素24h,术后第1天及次月经周期第5天起应用芬吗通(2mg/10mg,本品为雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装,雌二醇片含雌二醇1mg,雌二醇地屈孕酮片含雌二醇1mg和地屈孕酮10mg)。术后2个月时,月经干净3~5d内复查宫腔镜,内膜修复不良者宫腔镜检查见图3A,内膜修复良好者见图3B。

1.3 观察指标及随访

应用PBAC^[8]对患者术前及术后2个月的月经量情况进行评分,分别统计术前及术后2个月的月经量PBAC评分,同期记录患者术前及术后2个月的经期天数。依据月经周期情况,于术前及术后2个月(从周期第10~12天起,隔日1次)由2名高年资医师进行卵泡监测,发现排卵后连续3d测定子宫内膜厚度、双侧子宫动脉RI均值

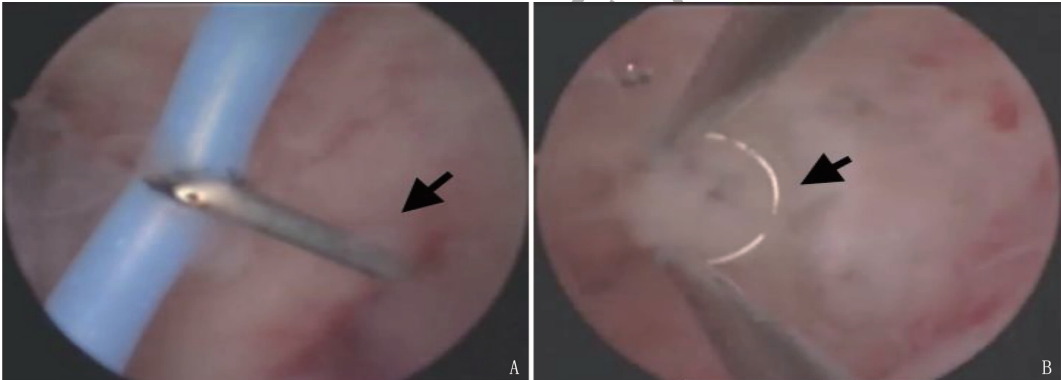
和 PI 均值、子宫内膜的 RI 值和 PI 值。基于目前循证证据研究^[9], 2 组患者术后 2 个月起嘱开始试孕并给予随访, 随访 18 个月, 无脱落者, 随访术

后妊娠情况(自然流产、足月产及早产例数)并记录。术后 18 个月未孕者, 进一步查找不育因素或进行辅助生育。



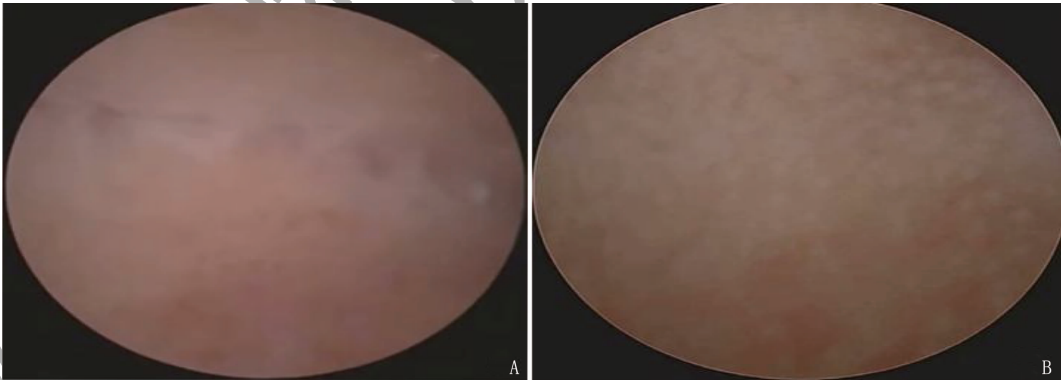
A: 箭头指示部位为部分宫腔壁存在瘢痕性挛缩呈灰白色(截石位);
B: 箭头指示部位为挛缩处内膜缺失且合并散在淤斑(截石位)。

图 1 术前宫腔镜检查所见



A: 箭头指示部位为针状单极垂直于瘢痕粘连带,“犁地”样推开粘连带(截石位);
B: 箭头指示部位为环形单极“耙地”样去除瘢痕组织而暴露基底新鲜组织(截石位)。

图 2 术中宫腔镜检查所见



A: 内膜修复不良者,内膜呈灰白色,腺体及血管网稀少(截石位);
B: 内膜修复良好者,内膜呈淡红色,且可见大量腺体开口及血管网(截石位)。

图 3 术后宫腔镜检查所见

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 中文版进行数据处理,计数资料以 $[n(\%)]$ 记录,组间以卡方(χ^2)检验进行比较;计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验,正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 记录,以 t 检验进行比较,非正态分布以

$[M(P_{25}, P_{75})]$ 记录,组间采用 Mann-Whitney U 检验;双变量相关性分析,正态分布采用 Pearson 检验,非正态分布采用 Spearman 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后经期天数及月经量 PBAC 评分比较

本研究 48 例患者无人退出,术后经期天数为(5.60±1.40) d,长于术前的(4.30±1.20) d,差异有统计学意义($P<0.05$);术后月经量 PBAC 评分为(55.60±6.20)分,高于术前的(21.40±5.60)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 手术前后超声观测指标比较

患者手术前后双侧子宫动脉 RI 均值和 PI 均值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);患者术后子宫内膜厚度和子宫容积大于术前,术后子宫内膜的 RI 值和 PI 值低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 1。

表 1 手术前后超声观测指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	术前($n=48$)	术后($n=48$)
子宫内膜厚度/mm	4.30±1.20	9.10±1.10**
子宫容积/cm ³	3.21±0.31	4.68±0.81**
双侧子宫动脉 RI 均值	0.67±0.14	0.64±0.13
双侧子宫动脉 PI 均值	1.38±0.24	1.35±0.26
子宫内膜 RI 值	0.59±0.07	0.51±0.13*
子宫内膜 PI 值	0.91±0.18	0.77±0.26**

RI: 阻力指数; PI: 脉冲指数。
与术前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

2.3 术后妊娠及内膜容受性影响因素与妊娠的相关性

术后随访 18 个月,至随访结束时,48 例患者中,妊娠者 29 例(60.4%)。双变量 Pearson 检验结果显示,子宫容积与妊娠呈正相关($r=0.803$, $P<0.001$),子宫内膜厚度与妊娠呈正相关($r=0.658$, $P<0.001$),子宫内膜 RI 值与妊娠呈负相关($r=-0.896$, $P<0.001$),子宫内膜 PI 值与妊娠率呈负相关($r=-0.844$, $P<0.001$)。

2.4 手术并发症及不良事件情况

术中 3 例(6.3%)发生并发症及不良事件,其中低钠血症 1 例(2.1%); 针状单极折断 1 例(2.1%),超声监视下以异物钳取出;环状单极折断嵌顿 1 例(2.1%),超声监视下以异物钳取出。

3 讨论

TE 所致的不良孕产的目前最为广泛采纳的理论依据为加拿大 CASPER R F 学者^[10]的活性氧物质毒性学说。生理情况下,子宫内膜功能层主要由毛细血管网供血,而基底层血供则由粗大的螺旋动脉构成^[11-12]。排卵后子宫内膜表面的血流

趋于下降,因而“种植窗”时期子宫内膜表面及功能层的氧含量处于低密度,而内膜基底层附近的氧含量处于高密度,极易致活性氧物质生成^[13]。对于 TE 的患者,内膜过薄的情况下,胚胎与基底层高氧环境的距离将缩短而受到活性氧物质的毒害^[14]。

病因学研究^[15-16]发现,TE 最为常见的因素为多种原因造成的子宫内膜基底层损伤后的纤维化瘢痕修复。基础研究^[17]发现,损伤基底层的宫腔操作后可见子宫内膜上皮层消失,子宫内膜腺体数目减少,宫腔结构失形,代之以大量纤维组织增生。随着时间延长,子宫内膜纤维化面积比不断增加。宫腔组织纤维化瘢痕修复主要是由分布于成纤维细胞表面的各种黏附分子、细胞因子和激素受体等感受细胞外各种刺激,致使实质细胞炎性坏死、组织细胞外基质(ECM)过度增加和异常沉积,从而造成组织纤维化。炎症反应作为纤维化的始发阶段,促炎因子在纤维化过程中扮演着重要角色。

考虑到血供对子宫内膜的生长起着至关重要的作用,有学者^[18]对 TE 相关因素进行评估发现,其病理生理特点为子宫螺旋动脉血流阻力大、腺上皮生长缓慢、血管发育不良和血管内皮生长因子(VEGF)表达减少等,纤维化瘢痕修复为上述病理生理形成的病理基础。因而,去除宫腔纤维化瘢痕组织,在基底层组织修复过程中刺激腺上皮细胞和血管内皮生长因子良好表达成为宫腔镜手术治疗 TE 疾病的理论依据。但传统宫腔手术由于电流热损伤的缺点,致使其无法成功应用于此研究,因而有学者转而求助于冷刀宫腔操作系统。但失去有效的电凝止血,冷刀系统操作过程中常常由于出血使手术失去良好的视野而难以达到理想的治疗目的,有学者^[19]探索应用增加膨宫压力止血而达到规避上述缺点的目的,但膨宫压力的增加使术中、术后的并发症也随之上升。鉴于上述矛盾的理论体系,综合分析各种操作方式的优缺点,采用了本研究的改良术式。本术式应用传统的电切系统,但改电流切割为“冷针”物理机械分离瘢痕粘连组织,分离过程中如遇有出血,可迅速点状电凝止血。

本研究结果显示,在手术前后双侧子宫动脉 RI 均值和 PI 均值无显著变化的情况下,术后子宫内膜的 RI 值和 PI 值分别为(0.51±0.13)、(0.77±0.26),均显著分别低于术前的(0.59±0.07)、(0.91±0.18),提示此术式可有效修复宫

腔的瘢痕粘连,而鉴于热损伤的降低,则更有利于术后子宫内膜血流重建。本研究中,术后子宫内膜厚度和子宫内膜容积分别为 (9.10 ± 1.10) mm和 (4.68 ± 0.81) cm³,均显著大于术前的 (4.30 ± 1.20) mm和 (3.21 ± 0.31) cm³,与其他研究^[20]的结果相似。双变量分析显示,子宫内膜容积和子宫内膜厚度与妊娠呈正相关,子宫内膜RI值和PI值与妊娠呈负相关。由于宫腔环境恢复接近正常生理状态,更利于受孕,术后随访18个月,至随访结束,48例患者中妊娠者29例,妊娠率为60.4%,此妊娠率虽低于正常人群,但也使部分TE的患者受益。

本研究不足之处是缺乏对照组,未将重度宫腔粘连纳入,其在重度宫腔粘连中的应用价值有待进一步大样本研究。回顾分析本研究,改良术式虽有较好的治疗效果,但并未明显增加并发症的发生率(低钠血症1例),不过有2例不良事件,1例针状单极折断,1例环状单极折断,均为本术式应用初期。分析原因可能为初始术中物理机械分离时用力角度和力度不当所致。对于初学者而言,本术式要求有良好的宫腔电切镜操作经验,同时术前需进行系统的物理分离过程训练。

综上所述,改电流切割为“冷针”物理机械分离瘢痕粘连组织,可有效修复宫腔的瘢痕粘连,有利于术后子宫内膜血流重建,改善TE的宫腔容受性,复原子宫生殖功能。

参考文献

[1] LIU K E, HARTMAN M, HARTMAN A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(1): 49-62.

[2] 王子君, 杨慕坤, 毛乐乐, 等. 自体富血小板纤维蛋白治疗宫腔粘连性不孕症的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 6-10.

[3] RANISAVLJEVIC N, RAAD J, ANAHORY T, *et al.* Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(11): 2217-2231.

[4] 张家诚, 辛喜艳, 叶阳, 等. 子宫内膜容受性低下动物模型建立方法概述[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(5): 785-792.

[5] 袁纯, 钱易, 高彦, 等. 宫腔粘连分离术后患者内膜因素对IVF/ICSI-ET助孕结局的影响分析[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(7): 885-889.

[6] 赵静, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(11): 1057-1064.

[7] 李辉杰, 魏红英, 朱新全. 改良式宫腔镜治疗子宫瘢痕憩室的疗效及生殖预后[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(1): 66-70.

[8] MAGNAY J L, O'BRIEN S, GERLINGER C, *et al.* A systematic review of methods to measure menstrual blood loss[J]. BMC Womens Health, 2018, 18(1): 142.

[9] 赵一, 冯力民, 张君妍. 宫内病变与妊娠的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(4): 248-251.

[10] CASPER R F. It's time to pay attention to the endometrium[J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 519-521.

[11] 杨冬梅, 吴芳, 孙晓吉, 等. 调冲益气补肾法联合任脉灸治疗薄型子宫内膜不孕症伴月经过少的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(3): 358-360.

[12] 黄小杏, 刘佳欣, 梁秀冰, 等. 雄性激素受体在I型和II型子宫内膜癌中的差异及其与预后的相关性研究[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(3): 198-202.

[13] YANG W, ZHANG T, LI Z, *et al.* Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: a retrospective cohort study[J]. Medicine, 2018, 97(2): e9577.

[14] MIWA I, TAMURA H, TAKASAKI A, *et al.* Pathophysiological features of "thin" endometrium[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 998-1004.

[15] LIN Y F, DONG S N, YE X H, *et al.* Synergistic regenerative therapy of thin endometrium by human placenta-derived mesenchymal stem cells encapsulated within hyaluronic acid hydrogels[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 66.

[16] XIA L J, MENG Q Y, XI J, *et al.* The synergistic effect of electroacupuncture and bone mesenchymal stem cell transplantation on repairing thin endometrial injury in rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 244.

[17] 郑嘉华, 赵双丹, 亓文博, 等. 两种宫腔粘连大鼠模型稳定性的比较[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(12): 1117-1123.

[18] JIN X, YE J L, ZHANG L, *et al.* Efficacy of hysteroscopic cold knife separation on intrauterine adhesions[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8351-8357.

[19] LI C Q, CONG L, WANG W Y. Two cases of larger cornual residual villi, treated by the hysteroscopic cold knife[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(11): 2430-2434.

[20] NG E H, YEUNG W S, HO P C. Endometrial and subendometrial vascularity are significantly lower in patients with endometrial volume ≤ 2.5 ml or less[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(2): 262-268.

(本文编辑: 梁琥 钱锋)