

• 临床研究 •

羟甲基壳聚糖宫腔灌注预防人流刮宫术后宫腔粘连的临床疗效

福建省妇幼保健院 (福州 350004) 陈 丹 许林芬¹ 任坤海 施丹凤 林美双 林明英 付丽冬

【摘 要】 目的 探讨人流刮宫术后宫腔内灌注羟甲基壳聚糖预防子宫粘连的效果。**方法** 根据患者病情及手术方式分为 4 组: 普通人流组、高危人流组、稽留流产刮宫术组和药流不全刮宫术组 (分别设观察组及对照组)。随访观察各组术后阴道出血时间、转经时间、月经量变化、腹部疼痛情况, 及术后彩超结合宫腔镜检查评估宫腔粘连发生及程度。**结果** 4 组宫腔粘连率比较, 稽留流产刮宫组发生率最高, 其次是高危人流组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 4 组中, 观察组 (羟甲基壳聚糖宫腔灌注) 术后宫腔粘连发生几率及程度与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 人流刮宫术后宫腔灌注羟甲基壳聚糖能明显降低术后宫腔粘连的发生。

【关键词】 子宫粘连; 羟甲基壳聚糖; 人流术; 刮宫术

【中图分类号】 R169.42 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2018)06-0055-04

人流、刮宫术是避孕失败、早期胚胎停育后妇科常用的操作技术, 其远期并发症主要有宫腔粘连, 月经异常、继发不孕等。子宫粘连与宫腔手术操作密切相关, 而人流刮宫术对子宫的创伤、术慢性生殖系感染及术后感染是引起子宫粘连的主要原因^[1]。随着人流刮宫术的广泛开展, 人流人数及重复人流次数逐年递增, 未婚育及多次手术者所占比例不断增高, 因此也导致宫腔粘连发病率呈现逐年上升趋势^[2]。目前, 子宫粘连的有效治疗是临床一大难题, 故对其诊治策略逐渐倾向“防”重于“治”, 如何解决该问题已成为当今研究的热点之一。研究显示, 屏障类制剂如透明质酸、聚乙二醇等对减少术后粘连有一定效果, 但均有各自局限性。近年来, 羟甲基壳聚糖作为预防粘连的新材料, 在预防肌腱及肠粘连方面取得一定效果^[3]; 但在预防宫腔粘连中尚存争议。本文探讨人流刮宫术后宫腔内灌注羟甲基壳聚糖预防子宫粘连的疗效, 旨在降低宫腔粘连发生的几率和程度。

1 对象与方法

1.1 对象: 选择 2011 年 8 月至 2014 年 8 月在我院妇科门诊行人流术或稽留流产、药流不全刮宫术患者 4 000 例, 术前告知研究项目且患者知情同意。将患者分为观察组和对照组各 2 000 例 (用或不用羟甲基壳聚糖), 两组再分为 4 小组 (普通人流两组各 500 例、高危人流两组各 1 000 例、稽留流产刮宫术两组各 400 例、药流不全刮宫术两组各 100

例), 患者年龄 18~39 岁, 平均 28.5 岁, 妊娠时间 42~68 d, 平均 55 d, 人流或刮宫次数 1~6 次, 平均 3 次。所有患者均彩超检查确诊宫内早孕或稽留流产或药流不全, 血液常规检查无感染征象且自愿要求行人流术或刮宫术。两组患者在年龄、妊娠时间、孕产次及人流或刮宫次数等资料比较的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法: 对照组患者在人流或刮宫手术后常规予预防感染, 加强子宫收缩, 止血对症治疗。观察组患者在人流或刮宫手术结束后, 宫腔内注射羟甲基壳聚糖 15 mL [国食药监械 (进) 字 2010 第 3220236 号], 同样常规予预防感染, 加强子宫收缩, 止血对症治疗。

1.3 观察指标: 比较两组患者术后阴道流血时间、转经时间、周期性腹痛情况、经量减少情况和宫腔粘连情况 (B 超子宫内膜厚度结合宫腔镜检查)。人流术或刮宫术后 1 个月通知患者来院复查, 行腹部及妇科双合诊按压疼痛检查, 月经周期第 3 周盆腔彩超了解子宫内膜厚度以及有无可疑宫腔粘连情况, 酌情进一步行宫腔镜检查, 明确宫腔粘连发生以及程度。同时嘱两组患者 6 个月返院或电话随访。

1.4 宫腔粘连判定标准: 1) 人流或刮宫术后 45 d 以上仍未转经, 月经量减少一半以上; 术后 1 个月左右出现突发性下腹痉挛性疼痛或伴有肛门坠胀感或腹痛剧烈, 疼痛一般 3~7 d 后逐渐减轻、消失,

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题 (2011-427-2039)

1 通信作者

间隔 1 个月左右再次发生,且渐进性加重。2) 查体下腹部有压痛,严重时出现反跳痛,甚至拒按。3) 妇检见子宫体大小正常或稍大、较软,有明显压痛,有时有宫颈举痛;双侧附件检查,轻者正常,重者可有压痛或增厚,或扪及肿块;后穹窿或有触痛,甚至行后穹窿穿刺可抽出不凝固的暗红色血液。4) 阴道超声检查宫腔粘连特征:子宫内膜回声不均匀,并可见不规则的高回声或片状高回声区域,其间有形态不规则的低回声区,内膜回声与肌层的回声分界不清,宫腔线显示不清或连续性中断。5) 宫腔镜检查诊断子宫粘连的程度标准:①轻度:粘连范围 $<1/4$ 宫腔,仅为薄膜样粘连,输卵管开口及宫腔上部极少累及;②中度:粘连范围 $>1/4$ 和 $<1/3$ 宫腔,宫腔壁粘合,输卵管开口处及宫腔上部仅部分封闭;③重度:粘连范围 $>1/3$ 宫

腔,输卵管开口及宫腔上部封闭。

1.5 术后疼痛评判:按 0~10 分定级:0 分为无痛;0~3 分为轻度疼痛;4~6 分为中度疼痛(影响睡眠); >7 分为重度疼痛(无法入睡);10 分为剧痛。

1.6 统计学方法:所有数据使用 SPSS 21.0 软件进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差描述,使用 t 检验;计数资料采用率表示,使用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:普通人流、高危人流、稽留流产刮宫、药流不全刮宫的观察组与对照组,在孕期、年龄、孕次、瘢痕子宫、体质量指数比较的差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。

表 1 各组一般资料比较 [$\bar{x}\pm s$, 例 (%)]

组别	例数	孕期/d	年龄/岁	孕次/次	瘢痕子宫/n (%)	体质量指数/(kg/m ²)
普通人流						
观察组	500	54.5 \pm 3.7	23.9 \pm 5.1	1.21 \pm 0.23	0	22.72 \pm 0.16
对照组	500	55.8 \pm 3.0	25.8 \pm 4.4	1.18 \pm 0.25	0	22.48 \pm 0.57
高危人流						
观察组	1 000	57.96 \pm 0.85	29.19 \pm 0.78	3.26 \pm 0.14	210 (21)	23.15 \pm 0.32
对照组	1 000	58.73 \pm 0.84	29.79 \pm 0.65	3.33 \pm 0.16	200 (20)	23.47 \pm 0.18
稽留刮宫						
观察组	400	63.40 \pm 2.94	29.23 \pm 3.52	2.62 \pm 0.18	100 (25)	23.75 \pm 0.13
对照组	400	64.15 \pm 3.12	28.78 \pm 3.32	2.53 \pm 0.16	96 (24)	23.46 \pm 0.18
药流不全刮宫						
观察组	100	45.34 \pm 2.86	24.92 \pm 4.60	1.70 \pm 0.20	23 (23)	23.07 \pm 0.16
对照组	100	46.27 \pm 3.08	24.44 \pm 3.26	1.67 \pm 0.18	25 (25)	23.12 \pm 0.31

2.2 宫腔粘连情况:普通人流的观察组与对照组宫腔粘连率分别为 0.80% 和 2.00%,高危人流的分别为 2.30% 和 7.30%,稽留流产刮宫的宫腔粘连率分别为 5.00% 和 8.25%,药流不全刮宫的宫腔粘连率分别为 2.00% 和 5.00%,总的观察组与对照组的宫腔粘连率分别为 2.45% 和 6.05%,均明显低于各自的对照组($P<0.05$),稽留流产刮宫组宫腔粘连发生率最高,其次是高危人流组,组间比较的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组宫腔粘连情况比较 [例 (%)]

组别	普通人流	高危人流	稽留流产 刮宫	药流不全 刮宫	合计
观察组	4 (0.80)	23 (2.30)	20 (5.00)	2 (2.00)	49 (2.45)
对照组	8 (2.00)	75 (7.30)	33 (8.25)	5 (5.00)	121 (6.05)

2.3 4 组宫腔粘连程度:普通人流、高危人流、稽

留流产刮宫及药物流产刮宫的粘连率分别为 1.10%、4.90%、6.75% 和 3.50%,其中稽留流产刮宫的粘连率最高($P<0.05$),轻度粘连率最高。4 组粘连情况见表 3。

表 3 各组宫腔粘连情况 [例 (%)]

组别	例数	子宫粘连				
		例数	粘连率/%	轻度粘连	中度粘连	重度粘连
普通人流组	1 000	11	1.1	10 (1.00)	1 (0.10)	0
高危人流组	2 000	98	4.9	81 (4.05)	13 (0.65)	4 (0.20)
稽留流产刮宫组	800	54	6.75	33 (4.13)	16 (2.00)	5 (0.63)
药流不全刮宫组	200	7	3.5	4 (2.00)	2 (1.00)	1 (0.50)
合计	4 000	170	4.25	128 (3.20)	32 (0.80)	10 (0.25)

2.4 观察组和对照组宫腔粘连严重程度：观察组轻、中、重度粘连的发生率分别为 1.60%、0.75% 和 0.10%，重度粘连发生率明显低于轻中度 ($P < 0.05$)；对照组轻、中、重度粘连的发生率分别为 4.30%、1.50% 和 0.25%，重度粘连发生率明显低于轻中度粘连 ($P < 0.05$)；两组不同程度宫腔粘连比较，观察组粘连率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 术后随访情况：普通人流、高危人流、稽留流产刮宫及药物流产刮宫的对照组术后出血时间、转经时间均大于观察组 ($P < 0.05$)，4 组对照组的

周期性下腹痛的发生率明显高于观察组 ($P < 0.05$)。4 组中月经量减少 30%~50% 的发生情况，观察组与对照组比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。4 组各组中观察组与对照组间子宫内膜厚度、宫腔粘连 (IUA) 发生率比较的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

表 4 宫腔粘连严重程度之间的比较 [$n=2\ 000$, 例 (%)]

组别	轻度粘连	中度粘连	重度粘连	合计
观察组	32 (1.60)	15 (0.75)	2 (0.10)	49 (2.45)
对照组	86 (4.30)	30 (1.50)	5 (0.25)	121 (6.05)

表 5 各组术后随访情况分析 [$\bar{x} \pm s$, 例 (%)]

组别	例数	术后出血 时间/d	转经时间/d	周期性腹痛	月经量减少		子宫内膜 厚度/cm	IUA 发生
					30%~50%	>50%及停经		
普通人流								
观察组	500	3.10±0.11	27.37±2.19	1 (0.20)	10 (2.00)	1 (0.20)	0.62±0.23	4 (0.80)
对照组	500	6.38±0.17	35.91±2.86	3 (0.60)	33 (6.60)	5 (1.00)	0.50±0.19	7 (1.40)
高危人流								
观察组	1 000	6.21±0.15	28.12±2.65	3 (0.30)	42 (4.20)	6 (0.60)	0.80±0.02	23 (2.30)
对照组	1 000	8.56±0.28	31.55±3.12	7 (0.70)	103 (10.30)	31 (3.10)	0.55±0.04	75 (7.50)
稽留刮宫								
观察组	400	5.62±0.43	30.08±2.42	4 (1.00)	27 (6.75)	15 (3.75)	0.74±0.02	20 (5.00)
对照组	400	7.74±0.33	35.78±2.74	9 (2.25)	35 (8.75)	18 (4.50)	0.58±0.06	34 (8.50)
药流不全刮宫								
观察组	100	4.13±0.17	26.15±3.32	1 (1.00)	4 (4.00)	2 (2.00)	0.72±0.04	2 (2.00)
对照组	100	6.62±0.35	29.76±2.46	3 (3.00)	8 (8.00)	5 (5.00)	0.51±0.03	5 (5.00)

3 讨论

任何造成子宫内膜损伤而使子宫肌层裸露的创伤均可能造成创伤性宫腔粘连，又称阿谢曼综合征 (Asherman syndrome)。在我国，对妊娠期子宫进行宫腔内手术操作，如人流刮宫过度、药物流产后刮宫、中期妊娠引产是最常见引起宫腔粘连的原因^[4]。宫腔粘连可引起女性月经紊乱、甚至不孕等疾病，严重威胁女性健康，因此，针对宫腔粘连的预防性治疗至关重要。

预防宫腔粘连发生的关键是正确的宫腔操作，因此，临床工作者在进行宫腔操作时应尽量遵循正确的宫腔操作规范以减少宫腔操作带来的不利影响。目前，在宫腔操作后常规放置预防宫腔粘连药物，以预防粘连，减轻术后内膜损伤已成为一种安全、简便、经济有效的方法。国内外相关研究都试图寻找一种安全有效的方法预防宫腔粘连。

宫腔粘连的发病机制尚不清楚，Schenker 等^[5]于 1978 年发现，与正常宫腔相比宫腔粘连的组织病理学表现为子宫纤维组织异常增多，子宫内膜功

能层和基底层分界消失，功能层由对性激素刺激无反应的单层上皮细胞所替代，宫腔内形成纤维性粘连，粘连局部处于低氧缺血的微环境。之后，陆续有研究证实宫腔粘连发病与纤维化相关因子的异常表达密切相关，认为纤维细胞增生活跃可能是 IUA 形成的主要机制。目前，相关研究相继证明宫内放置医用透明质酸钠和几丁糖可有效预防宫腔粘连的发生^[6-7]。羟甲基壳聚糖是壳聚糖经羟甲基化反应后的一类水溶性衍生物，与透明质酸有相似的结构^[8]。本文结果见观察组术后宫腔粘连发生率 2.45%，显著低于对照组的 6.05%。在普通人流、高危人流、稽留流产刮宫及药流不全刮宫的观察组宫腔粘连发生率均显著低于对照组。此外，稽留流产刮宫术后粘连发生率 6.75%，明显高于其他组的术后发生率。提示，稽留流产患者术后更易发生宫腔粘连，稽留流产子宫内纤维化可能与胎盘遗留和绒毛成分有关，这些成分在子宫内膜再生前促使成纤维细胞活性增加和胶原蛋白形成，这可能是稽留流产刮宫术后子宫粘连形成的基础。

应用羟甲基壳聚糖预防粘连的机制如下：一，其防粘连冲洗液于修复早期可形成生物屏障，将炎症因子隔离，1 周后其降解形成的防粘连大分子可明显稀释炎症反应的刺激因子，抑制局部炎症细胞响应^[9]，可抑制纤维细胞黏附而减少纤维的产生^[10]；二，转化生长因子 $\beta 1$ 在组织损伤中的活性较强，是导致细胞外基质沉积形成粘连的最主要细胞因子，羟甲基壳聚糖冲洗液可抑制转化生长因子 $\beta 1$ 表达而减少粘连；三，抑制疤痕瘤成纤维细胞的增殖。此外，羟甲基壳聚糖冲洗液预防宫腔粘连的机制可能是多种作用的综合结果，如屏障、抗菌、止血作用等。

总之，宫腔手术所造成的宫腔粘连问题已经引起了人们的关注。羟甲基壳聚糖作为介质应用于宫腔手术术后可有效预防术后粘连，并可减少手术造成的其他不利影响，有临床应用价值，具体可根据患者病情以及经济状况选择使用。

参考文献

- [1] 冯淑英, 杨冬梓. 人工流产后宫腔粘连问题 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28 (9): 657-660.
- [2] 中华医学会儿科学分会. 人工流产后计划生育服务指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46 (4): 319.
- [3] Zhou J, Elson C, Lee T D. Reduction in postoperative adhesion formation and re-formation after an abdominal operation with the use of N, O-carboxymethyl chitosan [J]. Surgery, 2004, 135 (3): 307-311.
- [4] 郑建华, 赵宏敏. 子宫性闭经的诊治 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24 (12): 888-890.
- [5] Schenker J G, Yaffe H. Induction of intrauterine adhesions in experimental animals and in women [J]. Israel Journal of Medical Sciences, 1978, 14 (2): 261.
- [6] 赵永红, 徐颖. 透明质酸钠凝胶预防剖宫产术后宫腔粘连的临床应用 [J]. 中国工程研究与临床康复, 2011, 15 (12): 2217-2220.
- [7] 王莲莲, 曹霞, 罗希, 等. 几丁糖和透明质酸钠防宫腔粘连材料在妇产科的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16 (47): 8923-8930.
- [8] Park S H, Seo S Y, Na H N, et al. Preparation of visible light-reactive low molecular-o-carboxymethyl chitosan (LM-O-CMCS) derivative and applicability as an anti-adhesion agent [J]. Macromol Res, 2011, 19 (9): 921-927.
- [9] 沈新, 李孟彬, 王为忠, 等. 壳聚糖和尿囊素预防外科术后腹腔粘连效果的观察 [J]. 第四军医大学学报, 2006, 27 (12): 1104-1107.
- [10] 胡莎, 李亚, 孟维杰, 等. 妇康口服液对大鼠实验性宫腔粘连预防效果及宫内膜组织 TGF- $\beta 1$, PAI-1 和 MMP-9 表达影响的试验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2013, 44 (4): 540-544.