

〔文章编号〕 1007-0893(2022)21-0019-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.21.006

宫腔镜下冷刀技术治疗宫腔粘连及对子宫内膜保护作用的研究

江 璠 许燕萍*

(厦门市海沧医院, 福建 厦门 361000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨宫腔镜下冷刀技术治疗宫腔粘连的效果及对子宫内膜的保护作用。**方法:** 选取 2020 年 1 月至 2020 年 12 月在厦门市海沧医院治疗的 100 例宫腔粘连患者, 随机分为对照组、观察组, 各 50 例。对照组采用宫腔镜下电切手术, 观察组采用宫腔镜下冷刀手术, 观察两组患者的治疗效果。**结果:** 观察组患者治疗后血清白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、雌二醇 (E2) 水平、子宫内膜厚度高于对照组, 白细胞介素-6 (IL-6)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、转化生长因子-β₁ (TGF-β₁)、促黄体生成素 (LH)、促卵泡刺激素 (FSH)、睾酮 (T) 水平、搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者住院时间、手术时间均短于对照组, 术中出血量少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者总有效率及月经改善率高于对照组, 宫腔粘连复发率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 采用宫腔镜下冷刀技术治疗宫腔粘连, 可改善卵巢供血, 调节机体 MMP-9、PAI-1、TGF-β₁ 水平, 进而调节激素表达, 对子宫内膜产生保护作用, 预防宫腔再粘连。

〔关键词〕 宫腔粘连; 宫腔镜下冷刀技术; 子宫内膜厚度

〔中图分类号〕 R 711 〔文献标识码〕 B

Study on the Protective Effect of Hysteroscopic Cold Knife Technique in the Treatment of Intrauterine Adhesions and Endometrium

JIANG Fan, XU Yan-ping*

(Xiamen Haicang Hospital, Fujian Xiamen 361000)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the effect of hysteroscopic cold knife technique in the treatment of intrauterine adhesions and its protective effect on the endometrium. **Methods** A total of 100 patients with intrauterine adhesions treated in Xiamen Haicang Hospital from January 2020 to December 2020 were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group was treated with hysteroscopic electrotomy, and the observation group was treated with hysteroscopic cold knife. **Results** After treatment, the levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), estradiol (E2) and endometrial thickness in the observation group were higher than those in the control group. The levels of interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) in the control group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The hospitalization time and operation time of the observation group were shorter than those of the control group, and the intraoperative blood loss was less than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate and menstrual improvement rate of the observation group were higher than those of the control group, and the incidence of intrauterine adhesion was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Cold knife technique under hysteroscope in the treatment of intrauterine adhesion can improve ovarian blood supply, regulate the levels of MMP-9, PAI-1 and TGF-β₁, and then regulate the expression of hormones, protect the endometrium, and prevent intrauterine adhesion again.

〔Keywords〕 Intrauterine adhesions; Cold knife technique under hysteroscopy; Endometrium thickness

〔收稿日期〕 2022 - 09 - 17

〔作者简介〕 江璠, 女, 主治医师, 主要从事妇科疾病相关研究工作。

〔*通信作者〕 许燕萍 (E-mail: wudeping1958@163.com)

宫腔粘连为临床上常见的妇科疾病,表现为因非妊娠或妊娠创伤,子宫内膜基底受损,引起宫腔组织粘连^[1-2]。宫腔粘连常见的表现为月经量减少、不孕及反复流产等^[3-4]。目前认为宫腔粘连的发生机制与炎症因子、内源性雌激素水平减少及子宫内膜基底受损等有关^[5-6]。近年来,随着人工流产、盆腔炎等疾病的增加,宫腔粘连发生率随之增加^[7]。研究发现,因人工流产引起宫腔粘连的发生率最高可达到30%,主要是由于手术操作可能引起内膜基底层受损,导致宫腔粘连。宫腔镜下宫腔粘连冷刀手术属于微创手术,可有效清除粘连,对患者的创伤性较小^[8]。故本研究比较宫腔镜下两种技术治疗宫腔粘连的效果,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2020年12月在厦门市海沧医院治疗的100例宫腔粘连患者,随机分为对照组、观察组,各50例。对照组年龄18~45岁,平均(35.8±3.2)岁,病程12~18个月,平均病程(15.8±2.3)个月。观察组年龄18~46岁,平均年龄(35.9±3.1)岁,病程12~18个月,平均(15.7±2.2)个月。两组患者年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)均经过宫腔镜、影像学检查等诊断为宫腔粘连^[8];(2)年龄为18~46岁;(3)均自愿同意参加本研究;(4)均符合宫腔镜手术指征。排除标准:

- (1)合并免疫系统疾病、生殖道畸形等;
- (2)合并心、肝、肾等功能异常;
- (3)因内分泌异常导致月经异常;
- (4)凝血功能异常;
- (5)合并精神障碍;
- (6)处于哺乳期或者妊娠期;
- (7)性激素水平紊乱等。

1.2 方法

手术时间为月经结束后第3~6天,术前6h禁食,术前2h进行软化宫颈处理。按常规宫腔镜手术步骤,进入宫腔并观察宫腔组织形态,确定粘连程度。对照组行宫腔镜下电切手术,采用针状电极沿子宫长轴分离粘连,再用环状电极切除宫腔内各部位凸起的瘢痕组织。观察组行宫腔镜下冷刀手术,植入3mm微型手术剪,剪开粘连,近宫壁处剪除宫腔各部位凸起瘢痕组织并清除。术后于宫腔内予以适量透明质酸钠凝胶,术后第1天开始补充雌二醇凝胶(健民集团叶开泰国药(随州)有限公司,国药准字H20051153),2.5g·次⁻¹,2次·d⁻¹,外用涂抹,共2月。

1.3 观察指标

(1)统计两组患者血清中白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞

介素-10(interleukin-10, IL-10)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、转化生长因子-β₁(transforming growth factor-β₁, TGF-β₁)水平,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测。雌二醇(estradial, E2)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、睾酮(testosterone, T)均采用化学发光免疫分析法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)检测。(2)统计两组患者子宫动脉搏动指数(pulsatility index, PI)、子宫动脉阻力指数(resistant index, RI),均采用彩色多普勒超声监测血流舒张期最低流速(D)、收缩期峰速(S), $PI = (S - D) / (S + D)$, $RI = (S - D) / S$ 。采用阴道超声测量子宫内厚度。(3)统计两组患者手术时间、住院时间、术中出血量、月经改善率。(4)统计两组患者临床疗效、宫腔粘连复发率。显效表示患者月经量、月经周期正常,经宫腔镜治疗后,双侧输卵管、宫角开口可见,腹痛次数明显减少;有效表示患者月经量、月经周期均得到改善,宫腔镜检查提示双侧输卵管或者一侧宫角开口,腹痛次数降低;无效表示均不符合上述情况,甚至出现严重情况。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者血清IL-4、IL-10水平高于治疗前,IL-6低于治疗前,且观察组血清IL-4、IL-10水平明显高于对照组,IL-6明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-4/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-10/pg·mL ⁻¹
对照组	治疗前	8.24±2.44	55.58±45.22	23.61±6.52
	治疗后	14.61±3.18 ^a	39.68±12.42 ^a	56.84±15.55 ^a
观察组	治疗前	8.56±2.39	55.24±44.19	23.59±6.48
	治疗后	17.54±4.51 ^{ab}	32.12±10.16 ^{ab}	65.31±16.38 ^{ab}

注:IL-白细胞介素。

与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血清MMP-9、PAI-1、TGF-β₁水平比较

治疗后,两组患者血清MMP-9水平高于治疗前,且PAI-1、TGF-β₁低于治疗前,且观察组血清MMP-9水平

明显高于对照组, PAI-1、TGF-β₁ 明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MMP-9、PAI-1、TGF-β₁ 水平比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	MMP-9 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	PAI-1 / $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	TGF-β ₁ / $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	治疗前	21.41 ± 5.63	33.16 ± 10.42	22.11 ± 6.55
	治疗后	41.12 ± 10.12 ^c	29.76 ± 7.36 ^c	7.13 ± 2.12 ^c
观察组	治疗前	21.55 ± 5.81	33.25 ± 10.51	22.13 ± 6.12
	治疗后	50.62 ± 12.58 ^{cd}	25.12 ± 7.07 ^{cd}	5.63 ± 1.13 ^{cd}

注: MMP-9 一基质金属蛋白酶 9; PAI-1 一纤溶酶原激活物抑制剂-1; TGF-β₁ 一转化生长因子-β₁。
与同组治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 E2、LH、FSH、T 水平比较

治疗后, 两组患者血清 E2 水平高于治疗前, LH、FSH、T 水平低于治疗前, 且观察组血清 E2 水平明显高于对照组, LH、FSH、T 水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 E2、LH、FSH、T 水平比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	E2/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	LH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	T/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	57.41 ± 14.63	12.16 ± 3.42	5.71 ± 1.45	1.91 ± 0.52
	治疗后	61.12 ± 15.12 ^c	10.76 ± 2.36 ^c	4.93 ± 1.22 ^c	1.57 ± 0.42 ^c
观察组	治疗前	57.55 ± 14.81	11.95 ± 3.31	5.63 ± 1.42	1.82 ± 0.63
	治疗后	67.62 ± 16.78 ^{cd}	9.02 ± 2.17 ^{cd}	4.43 ± 1.03 ^{cd}	1.32 ± 0.35 ^{cd}

注: E2 一雌二醇; LH 一促黄体生成素; FSH 一促卵泡刺激素; T 一睾酮。
与同组治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 PI、RI、子宫内膜厚度比较

治疗后, 两组患者 PI、RI 低于治疗前, 子宫内膜厚度厚于治疗前, 且观察组 PI、RI 明显低于对照组, 子宫内膜厚度明显厚于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 PI、RI、子宫内膜厚度比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PI	RI	子宫内膜厚度/mm
对照组	治疗前	1.94 ± 0.44	1.56 ± 0.43	4.01 ± 1.07
	治疗后	1.72 ± 0.51 ^e	0.86 ± 0.22 ^e	5.06 ± 1.15 ^e
观察组	治疗前	2.26 ± 0.51	1.55 ± 0.39	3.98 ± 0.91
	治疗后	1.52 ± 0.42 ^{gh}	0.62 ± 0.17 ^{gh}	6.31 ± 1.75 ^{gh}

注: PI 一搏动指数; RI 一阻力指数。
同组治疗前比较, ^e $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^h $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者手术相关指标比较

观察组患者住院时间、手术时间均短于对照组, 术

中出血量少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者手术相关指标比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
对照组	25.51 ± 6.47	17.12 ± 4.16	4.78 ± 1.56
观察组	19.76 ± 5.35 ⁱ	10.23 ± 2.82 ⁱ	3.27 ± 1.08 ⁱ

注: 与对照组比较, ⁱ $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者总有效率、宫腔粘连复发率及月经改善率比较

观察组患者总有效率及月经改善率高于对照组, 宫腔粘连复发率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者总有效率、宫腔粘连发生率及月经改善率比较 ($n = 50, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	总有效	宫腔粘连复发	月经改善
对照组	22(44.00)	20(40.00)	7(14.00)	43(86.00)	14(28.00)	41(82.00)
观察组	27(54.00)	22(44.00)	1(2.00)	49(98.00) ^j	3(6.00) ^j	48(96.00) ^j

注: 与对照组比较, ^j $P < 0.05$ 。

3 讨论

宫腔粘连常见的诱因包括慢性炎症、多次流产清宫术等。目前认为宫腔粘连的发生与干细胞缺失或损伤有关, 子宫内膜受损后, 可引起干细胞减少, 子宫内膜修复过程受影响, 引起宫腔粘连^[8]; 宫颈位置存在神经细胞, 刮宫等刺激可引起神经细胞痉挛, 持续性痉挛造成子宫内膜裸露, 引起宫腔粘连; MMP-9、TGF-β₁ 等因子水平紊乱也是病因之一, TGF-β₁ 可刺激炎症细胞, 促进纤连蛋白合成, 抑制 MMP-9 生成, 使其异常沉积, 引起内膜纤维化^[9-10]。

宫腔镜可清晰观察到宫腔组织粘连的形态、位置等, 有效清除粘连组织, 且出血量少, 对患者创伤性较小^[11-12]。与宫腔镜下电刀技术进行比较, 宫腔镜下冷刀技术不产生热量, 减少了对邻近组织的损伤及炎症反应, 进而促进子宫内膜形成瘢痕; 无电凝止血功能, 可有效清楚观察血管, 避免血管损伤, 有利于分离粘连组织^[13]。卵巢功能下降, 雌激素水平异常, 导致下丘脑垂体轴功能异常, 卵巢功能紊乱, 进而导致内膜代谢异常。子宫内膜组织受损后引起炎症反应, IL-6 可加重炎症反应, IL-4、IL-10 可减轻炎症反应。子宫螺旋动脉扩张不佳, 引起血供不足, PI、RI 水平增加, 加重宫腔粘连。PAI-1 可抑制多肽抗原, 进而抑制细胞外基质的降解^[14]。

本研究发现, 治疗后两组患者血清 IL-4、IL-10、MMP-9、E2 水平上升, 血清 PAI-1、LH、TGF-β₁、FSH、T 水平下降, 说明宫腔镜手术治疗宫腔粘连效果理想。

与对照组比较, 观察组患者血清 IL-4、IL-10 水平更高, IL-6 水平更低, 表明宫腔镜下冷刀技术可显著抑制炎症反应。观察组患者血清 PAI-1、TGF- β_1 水平更低, MMP-9 水平更高, 表明宫腔镜下冷刀技术可能通过调节血清 PAI-1、TGF- β_1 、MMP-9 水平发挥治疗作用。与对照组比较, 观察组患者血清 LH、FSH、T 水平更低, E2 水平更高, PI、RI 水平也更低, 子宫内膜厚度更高, 此项研究结果说明宫腔镜下冷刀技术可显著调节激素水平, 改善供血, 对子宫内膜组织发挥保护作用。与对照组比较, 观察组患者手术时间、术中出血量、住院时间及月经改善率均更优。观察组 E2 水平更高, 可能因不同手术方法引起, 与单一雌激素治疗比较, 本研究治疗方案优势明显, 说明手术联合雌激素效果更理想。而且与对照组比较, 观察组治疗总有效率更高、复发率更低, 证实宫腔镜下冷刀技术治疗效果更理想。

综上所述, 采用宫腔镜下冷刀技术治疗宫腔粘连, 改善卵巢供血功能, 显著调节机体 MMP-9、PAI-1、TGF- β_1 水平, 减轻炎症反应, 对子宫内膜具有保护作用, 还可预防宫腔再粘连。

[参考文献]

(1) Leung RK, Lin Y, Liu Y. Recent advances in understandings towards pathogenesis and treatment for intrauterine adhesion and disruptive insights from single-cell analysis (J) . *Reprod Sci*, 2021, 28(7): 1812-1826.

(2) Vitale SG, Riemma G, Carugno J, et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials (J) . *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4): 487-498.

(3) Fei Z, Bin Z, Xin X, et al. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis (J) . *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(6): 731-736.

(4) Bienert M, Habib P, Buck V, et al. Intrauterine hCG application increases expression of endothelial cell-cell adhesion molecules in human (J) . *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(6): 1587-1597.

(5) 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.

(6) Shi X, Saravelos SH, Zhou Q, et al. Prevention of postoperative adhesion reformation by intermittent intrauterine balloon therapy: a randomised controlled trial (J) . *BJOG*, 2019, 126(10): 1259-1266.

(7) Liu Z, Kong Y, Gao Y, et al. Revealing the interaction between intrauterine adhesion and vaginal microbiota using highthroughput sequencing (J) . *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4167-4174.

(8) Liu YR, Liu B, Yang BP, et al. Efficacy of hyaluronic acid on the prevention of intrauterine adhesion and the improvement of fertility: A meta-analysis of randomized trials (J) . *Complement Ther Clin Pract*, 2022, 47(1): 101575.

(9) Healy MW, Schexnayder B, Connell MT, et al. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis (J) . *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(3): 267-275.

(10) Schaub AM, Pisarska MD, Wright KN. Intrauterine adhesions after chlamydia infection with a levonorgestrel-releasing intrauterine device in place (J) . *Obstet Gynecol*, 2021, 138(3): 478-481.

(11) Koythong T, Guan X. Consideration for an optimal and practical approach to hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine adhesions (J) . *Ann Transl Med*, 2020, 8(11): 663.

(12) Huang H, Zou L, Zhang A, et al. A preliminary study on a patented intrauterine stent in the treatment of recurrent intrauterine adhesions with poor prognosis (J) . *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 57.

(13) Mo X, Qin G, Zhou Z, et al. Assessment of risk factors of intrauterine adhesions in patients with induced abortion and the curative effect of hysteroscopic surgery (J) . *J Invest Surg*, 2019, 32(1): 85-89.

(14) Yu J, Zhang W, Huang J, et al. Management of intrauterine adhesions using human amniotic mesenchymal stromal cells to promote endometrial regeneration and repair through Notch signalling (J) . *J Cell Mol Med*, 2021, 25(23): 11002-11015.