

补肾活血方联合宫腔灌注对重度宫腔粘连患者 子宫内膜容受性及妊娠的影响

冯延红

南阳市中心医院, 河南 南阳 473000

[摘要] 目的: 观察补肾活血方联合宫腔灌注对重度宫腔粘连(IUA)患者子宫内膜容受性及妊娠的影响。方法: 选取本院收治的重度IUA患者127例, 所有患者均行宫腔粘连电切术加宫腔球囊置入术, 对照组给予宫腔灌注配合口服雌孕激素治疗, 观察组给予宫腔灌注结合口服补肾活血方治疗, 2组均连续治疗3个月经周期。对比2组子宫内膜情况、子宫动脉血流参数、子宫内膜血流参数、Smad表达及血清相关细胞因子水平, 记录妊娠情况。结果: 观察组排卵日子宫内膜厚度及Glycodelin-A含量均大于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后子宫动脉阻力指数(RI)、搏动指数(PI)均低于对照组($P < 0.05$), 子宫内膜血流指数(FI)、血管化指数(VI)、血管化血流指数(VFI)均高于对照组($P < 0.01$)。治疗后, 2组Smad2及Smad3表达水平均较术中下降($P < 0.05$); 观察组Smad2及Smad3表达水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组纤溶酶原激活因子(uPA)表达水平均较术中上升($P < 0.05$), 纤溶酶原抑制因子-1(PAI-1)、去整合素金属蛋白酶(ADAM)15及ADAM17表达水平均较术中下降($P < 0.05$); 观察组uPA表达水平高于对照组($P < 0.05$), PAI-1、ADAM15及ADAM17表达水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平均较术前下降($P < 0.05$); 观察组TGF- β 1、VEGF、CTGF、IGF-1及TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.05$)。观察组妊娠成功率69.57%, 高于对照组的23.81%($P < 0.01$)。结论: 补肾活血方联合宫腔灌注可有效改善重度IUA患者术后子宫内膜容受性, 提高妊娠率。

[关键词] 宫腔粘连(IUA); 重度; 补肾活血方; 宫腔灌注; 子宫内膜容受性; 妊娠

[中图分类号] R711.32 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2019)05-0219-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.066

Clinical Study on Effect of Bushen Huoxue Prescription Combined with Intrauterine Perfusion on Endometrial Receptivity and Pregnancy in Patients with Severe Intrauterine Adhesion

FENG Yanhong

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Bushen Huoxue prescription combined with intrauterine perfusion on endometrial receptivity and pregnancy in patients with severe intrauterine adhesion(IUA). **Methods:** A total of 127 cases of patients with severe IUA admitted into our hospital were selected. All patients were conducted transcervical resection of adhesion and the implantation of sacculus into uterine cavity. The control group was given intrauterine perfusion combined with oral administration of estrogen and progesterone for treatment. The observation group was given intrauterine perfusion combined with oral administration of Bushen Huoxue prescription for treatment. The two groups were continuously treated for three menstrual cycles. The endometrium, the blood flow parameters of uterine artery and endometrium, the expression of Smad and the levels of serum related cytokines in the two groups were compared, and the pregnancy was recorded. **Results:** The thickness of endometrium and the content of Glycodelin-A on the day of ovulation in the observation group were both senior to those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels resistance index(RI)and pulsatility index(PI)of uterine artery in the observation group were lower than thoses in the control group($P < 0.05$), the levels of flow index

[收稿日期] 2018-08-13

[作者简介] 冯延红(1980-), 女, 主治医师, 主要从事妇产科疾病诊治工作。

(FI), vascularization index (VI) and vascularization-flow index (VFI) of endometrium in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the expression levels of Smad2 and Smad3 in the two groups were decreased when compared with those before operation ($P < 0.05$) and the expression levels of Smad2 and Smad3 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression levels of uPA in the two groups were increased when compared with those during operation ($P < 0.05$), while the expression levels of PAI-1, ADAM15 and ADAM17 in the two groups were decreased when compared with those during operation ($P < 0.05$) and the expression level of uPA in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while the expression levels of PAI-1, ADAM15 and ADAM17 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of transforming growth factor β -1 (TGF- β 1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), connective tissue growth factor (CTGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the two groups were decreased when compared with those before operation ($P < 0.05$), and the levels of TGF- β 1, VEGF, CTGF, IGF-1 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The successful pregnancy rate was 69.57% in the observation group, higher than that of 23.81% in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Bushen Huoxue prescription combined with intrauterine perfusion can effectively improve the endometrial receptivity of patients with severe IUA after operation, and also improve the pregnancy rate.

Keywords: Intrauterine adhesions (IUA); Severe; Bushen Huoxue prescription; Intrauterine perfusion; Endometrial receptivity; Pregnancy

宫腔粘连(Intrauterine adhesion, IUA)是由于子宫内膜基层受到刮宫术、流产术等宫腔操作损害,进而产生宫腔前、后壁粘连的一种病理现象^[1]。IUA通常表现为经量少或闭经,亦有不孕、反复流产等不良后果,对育龄期妇女的生育能力有一定的危害。目前,临床上主要通过放置节育环及雌激素周期治疗来促进子宫内膜修复,但这种方法对于重度IUA,疗效低于50%^[2]。为此,寻找更好的预防宫腔粘连的措施,对提高宫腔粘连术后效果具有重要意义。本研究以127例重度IUA患者为研究对象,观察补肾活血方联合宫腔灌注的治疗效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取本院2012年1月—2017年6月收治的135例重度IUA患者,随访1年,失访8例,余127例。127例患者采用随机数字表法分为对照组64例和观察组63例。对照组年龄22~32岁,平均(23.58±3.36)岁;体质量指数20.16~23.74,平均21.85±1.13;月经周期22~28天,平均(25.21±1.18)天;宫腔操作次数(3.2±0.6)次;术前美国生育协会(AFS)评分(10.29±0.82)分;闭经31例,经量少33例;合并宫颈管粘连16例。观察组年龄22~33岁,平均(23.61±3.29)岁;体质量指数20.25~23.62,平均21.71±1.30;月经周期22~28天,平均(25.25±1.10)天;宫腔操作次数(3.2±0.8)次;术前AFS评分(10.24±0.89)分;闭经30例,经量少33例;合并宫颈管粘连17例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 符合《妇产科学》^[3]重度IUA的诊断标准、AFS诊断标准与分类方法^[4];年龄18周岁以上;意识清晰;月

经规则;无肝肾、肿瘤疾病;无严重凝血功能障碍;无其他内分泌疾病;无药物过敏;无生殖系统缺陷或畸形;近3个月内无服用激素类药物;患者及其家属均知情同意,签署相关同意书;经本院医学伦理委员会审批。

1.3 排除标准 严重心脑血管、肝肾疾病;严重凝血功能障碍;合并肿瘤、糖尿病、甲状腺疾病、库欣综合征、生殖系统畸形者;失访或依从性差者。

2 治疗方法

所有患者均行宫腔粘连电切术加宫腔球囊置入术治疗。

2.1 对照组 给予宫腔灌注加口服雌孕激素治疗。术后将2.5 mL透明质酸钠注入宫腔,连续服用适宜抗生素3~5天。术后次日起连续21天口服戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20130009),每天3次,每次3 mg;从第16天开始增加口服地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V., 国药准字H20170221),每天2次,每次10 mg。至月经来潮停药。月经结束后第5天重复上述用药。共治疗3个月经周期。

2.2 观察组 给予宫腔灌注加口服补肾活血方治疗。术后第2天开始连续服用3个月经周期。经前期:益母草20 g,熟地黄、牛膝各12 g,巴戟天、当归、赤芍、川芎各10 g,桃仁、桂枝各6 g,红花5 g,14剂,每天1剂,水煎取汁200 mL,早晚2次温服。经期:益母草20 g,熟地黄12 g,路路通、桃仁、当归、蒲黄、川芎、莪术、醋香附各10 g,7剂,煎服法同前。经后期:丹参20 g,酒黄精12 g,菟丝子、沙苑子、女贞子、醋香附、覆盆子、茯苓各10 g,7剂,煎服法同前。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①排卵日(超声显示成熟卵泡消失)子宫内膜厚

度、容积及 Glycodelin-A 含量。②子宫动脉血流评估, 所有患者卵泡发育监测始于治疗 3 个月经周期后第 8 天。于排卵日行彩色多普勒超声检查, 获得子宫动脉阻力指数(RI)、搏动指数(PI)和子宫内膜血流指数(FI)、血管化指数(VI)及血管化血流指数(VFI)。③子宫内膜组织 Smad2、Smad3 及 Smad 下游分子[包括纤溶酶原激活因子(uPA)、纤溶酶原抑制因子-1(PAI-1)、去整合素金属蛋白酶(ADAM)15 及 ADAM17]水平测定, 术中及治疗 3 个月经周期后的排卵日采集 50 mg 子宫内膜组织, 加入 0.3 mL 生理盐水, 研磨, 用 12 000 r/min 离心 15 min, 得上清液, 采用酶联免疫吸附试剂法测定 Smad2、Smad3 及 Smad 下游分子水平。

③血清相关细胞因子[转化生长因子-β 1(TGF-β 1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)]检测, 所有患者于术前及治疗 3 个月经周期后排卵日晨起空腹采血 5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 得血清, 采用酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义

4 治疗结果

4.1 2 组排卵日子宫内膜厚度、容积及 Glycodelin-A 含量比较 见表 1。观察组排卵日子宫内膜厚度及 Glycodelin-A 含量均大于对照组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01); 2 组排卵日子宫内膜容积比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 2 组排卵日子宫内膜厚度、容积及 Glycodelin-A 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫内膜厚度(cm)	子宫内膜容积(cm ³)	Glycodelin-A(ng/mL)
观察组	63	0.92 ± 0.14 ^①	2.54 ± 0.48	1.45 ± 0.32 ^①
对照组	64	0.65 ± 0.19	2.42 ± 0.53	0.61 ± 0.15

与对照组比较, ①*P* < 0.01

4.2 2 组治疗后子宫动脉及内膜血流参数比较 见表 2。观察组治疗后子宫动脉 RI、PI 水平均低于对照组, 子宫内膜 VI、FI、VFI 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.01)。

表 2 2 组治疗后子宫动脉及内膜血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫动脉血流参数		子宫内膜血流参数		
		RI	PI	VI	FI	VFI
观察组	63	1.05 ± 0.12 ^①	1.35 ± 0.16 ^①	3.58 ± 0.60 ^①	27.82 ± 3.53 ^①	1.13 ± 0.25 ^①
对照组	64	1.23 ± 0.19	1.93 ± 0.27	2.20 ± 0.37	22.92 ± 4.15	0.87 ± 0.13

与对照组比较, ①*P* < 0.01

4.3 2 组 Smad2 及 Smad3 表达水平比较 见表 3。治疗后, 2 组 Smad2 及 Smad3 表达水平均较术中下降 (*P* < 0.05); 观察组 Smad2 及 Smad3 表达水平均低于对照组 (*P* < 0.05)。

表 3 2 组 Smad2 及 Smad3 表达水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

观察指标	时间	观察组(例数=63)	对照组(例数=64)
Smad2	术中	67.23 ± 9.18	66.92 ± 9.31
	治疗后	22.36 ± 3.42 ^{①②}	40.17 ± 6.67 ^①
Smad3	术中	3.15 ± 0.60	3.17 ± 0.62
	治疗后	0.93 ± 0.12 ^{①②}	1.65 ± 0.27 ^①

与同组术中比较, ①*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ②*P* < 0.05

4.4 2 组 Smad 下游分子表达水平比较 见表 4。治疗后, 2 组 uPA 表达水平平均较术中上升 (*P* < 0.05), PAI-1、ADAM15 及 ADAM17 表达水平平均较术中下降 (*P* < 0.05); 观察组 uPA 表达水平高于对照组 (*P* < 0.05), PAI-1、ADAM15 及 ADAM17 表达水平均低于对照组 (*P* < 0.05)。

表 4 2 组 Smad 下游分子表达水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

观察指标	时间	观察组(例数=63)	对照组(例数=64)
uPA	术中	103.57 ± 15.53	103.72 ± 15.23
	治疗后	234.92 ± 35.92 ^{①②}	162.82 ± 22.42 ^①
PAI-1	术中	25.92 ± 3.54	26.01 ± 3.42
	治疗后	10.17 ± 1.82 ^{①②}	17.92 ± 2.25 ^①
ADAM15	术中	9.25 ± 1.05	9.28 ± 1.17
	治疗后	3.04 ± 0.54 ^{①②}	5.92 ± 0.72 ^①
ADAM17	术中	17.85 ± 2.69	17.95 ± 2.89
	治疗后	5.27 ± 0.75 ^{①②}	9.51 ± 1.18 ^①

与同组术中比较, ①*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ②*P* < 0.05

4.5 2 组血清相关细胞因子含量比较 见表 5。治疗后, 2 组 TGF-β1、VEGF、CTGF、IGF-1 及 TNF-α 水平均较术前下降 (*P* < 0.05); 观察组 TGF-β1、VEGF、CTGF、IGF-1 及 TNF-α 水平均低于对照组 (*P* < 0.05)。

表 5 2 组血清相关细胞因子含量比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

观察项目	时间	观察组(例数=63)	对照组(例数=64)
TGF-β1	术前	3.35 ± 1.02	3.37 ± 0.98
	治疗后	1.65 ± 0.57 ^{①②}	2.15 ± 0.90 ^①
VEGF	术前	47.92 ± 6.78	48.06 ± 6.82
	治疗后	19.32 ± 2.51 ^{①②}	28.46 ± 4.17 ^①
CTGF	术前	25.45 ± 4.27	25.51 ± 4.52
	治疗后	9.36 ± 1.17 ^{①②}	14.32 ± 1.90 ^①
IGF-1	术前	17.89 ± 3.17	18.02 ± 3.01
	治疗后	5.35 ± 0.95 ^{①②}	13.37 ± 1.85 ^①
TNF-α	术前	72.37 ± 9.65	72.52 ± 9.17
	治疗后	24.56 ± 4.71 ^{①②}	42.53 ± 7.58 ^①

与同组术前比较, ①*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ②*P* < 0.05

4.6 2组妊娠成功率比较 见表6。观察组妊娠成功率69.57%，高于对照组的23.81%，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表6 2组妊娠成功率比较 例(%)

组别	例数	试孕人数	妊娠成功	妊娠失败
观察组	63	23(36.51)	16(69.57) ^①	7(30.43)
对照组	64	21(32.81)	5(23.81)	16(76.19)

与对照组比较，^① $P < 0.01$

5 讨论

IUA为创伤、感染等原因造成子宫黏膜基底层细胞受损，子宫壁粘连，导致宫腔形态异常的一种疾病，常表现为月经过少、继发性闭经、继发不孕、复发性流产等。西医多采用手术联合口服激素类药物治疗IUA，虽近期疗效确切，但容易出现肝功能损害、性激素紊乱、妇科激素依赖性肿瘤和术后极易复发等缺点^[5-6]。近年来，辅助生殖技术、试管婴儿技术的发展对输卵管性不孕或排卵障碍性不孕日趋成熟稳定，但对于宫腔因素造成的不孕仍未能从根本上提高成功受孕率^[7]。IUA特别是重度IUA已严重影响了育龄女性的生殖健康和生活质量。

中医学将本病归属月经过少、闭经、不孕等范畴，病因病机以肾虚血瘀为主，治疗以养阴补血，行气活血祛瘀为原则。本研究周期服用补肾活血方，顺应女子月经阴阳变化。经前期属于女子月经的阳长期，阴血已足，阳气增长，采用熟地黄滋补肾阴、巴戟天温壮肾阳等具有补肾阴肾阳之药，配合当归、桂枝、桃仁、红花、川芎等活血通经、行气血，使血行通畅，血海满溢正常。经期用益母草、莪术、当归、蒲黄、川芎、桃仁、路路通活血化瘀、通经，促使子宫内膜剥脱，生新血。药理学研究表明，活血化瘀中药可促进全身细小血管扩张，促进血液循环，改善宫腔内组织缺血状态，促进间质细胞再生修复，恢复子宫内膜功能^[8]。经后期用覆盆子、女贞子、沙苑子、菟丝子、酒黄精等有补肾填精之效，滋肾养精，可恢复阴血。现代药理学研究表明，补肾中药可起到类雌激素样作用，能一定程度上促进子宫内膜腺体和间质的增殖与修复^[9]。

本研究中，治疗后观察组RI及PI均低于对照组，而VI、FI及VFI均高于对照组。表明补肾活血方联合宫腔灌注能较好地改善重度IUA的血流灌注，有利于组织修复。另外，观察组排卵日子宫内膜厚度大于对照组，妊娠率高于对照组，表明补肾活血方联合宫腔灌注能改善子宫内膜厚度，提高妊娠率。相关研究表明，Smad信号通路中的Smad2及Smad3与IUA的发生密切相关^[10]。IUA组织中，Smad2及Smad3高表达，且能沉积细胞外基质(ECM)^[10]。本研究中，观察组治疗后Smad2及Smad3表达水平均低于对照组。表明补肾活血方联合宫腔灌注能降低Smad2及Smad3表达水平，减少ECM沉积，进而阻止IUA再发。TGF- β 1是纤维化发生发展中的关键启动因子，TGF- β 1与特异性受体结合激活TGF- β 1/Smad

信号通路，促使成纤维细胞增殖和ECM沉积，诱导组织纤维化^[11]。VEGF、CTGF可促进结缔组织和ECM沉积。IGF-1可促进ECM分泌。TNF- α 可通过炎症反应影响内膜修复。本研究结果发现，观察组治疗后TGF- β 1、VEGF、CTGF、IGF-1及TNF- α 表达水平均低于对照组。表明补肾活血方联合宫腔灌注可改善相关分子表达。

综上所述，补肾活血方联合宫腔灌注可有效改善重度IUA患者术后子宫内腔容受性，提高妊娠率。

[参考文献]

- [1] ROY K K, NEGI N, SUBBAIAH M, et al. Effectiveness of estrogen in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic septal resection: a prospective, randomized study[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(4): 1085-1088.
- [2] JOHARY J, XUE M, ZHU X, et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(1): 44-54.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 352-369.
- [4] 孙冬华, 何援利, 张冬梅, 等. 不同宫腔粘连评分标准对宫腔粘连疾病预后的预测作用分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(5): 439-444.
- [5] 王丹, 潘长清, 邓艳梅, 等. 重度宫腔粘连分离术后不同方法预防再粘连的比较研究[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(8): 629-631.
- [6] 张松菲. 不同剂量雌激素在重度宫腔粘连术后预防再粘连的临床疗效观察[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(2): 53-57.
- [7] 戚亚琴. 宫腔粘连发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 932-935.
- [8] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 64-68.
- [9] 黎霄羽, 姜迎, 王小云. 补肾法对去卵巢大鼠惊恐反应及海马雌激素受体 β 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1552-1555.
- [10] 周赛, 万亚军, 肖芳, 等. TGF- β 1、Smad3及Smad7在宫腔粘连患者粘连组织中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 62-65.
- [11] 高红艳, 刘芳, 谢军, 等. TGF- β 1及MMP-9在宫腔粘连内膜组织中的表达与意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(24): 3971-3974.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)