

# 益肾养膜汤联合丹参宫腔灌注治疗中重度宫腔粘连术后临床研究\*

王英 潘丽贞\*\* 吴聚文

(福建中医药大学附属南平人民医院妇产科,福建南平 353000)

**摘要:**目的 比较中重度宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)宫腔镜下宫腔粘连分解术(transcervical resection of adhesion, TCRA)后采用益肾养膜汤联合丹参宫腔灌注等综合方法防治再粘连的临床疗效。方法 选择TCRA诊断为中重度IUA的患者70例,随机分为治疗组和对照组各35例。治疗组:球囊子宫支架+人工周期+注射用丹参宫腔灌注+口服中药;对照组:球囊子宫支架+人工周期+透明质酸钠。随访治疗后宫腔情况、月经及妊娠情况。结果 治疗3个月后,宫腔再粘连率、临床总有效率分别为:治疗组45.71%、82.86%,对照组77.41%、77.14%,比较差异均有统计学意义( $P=0.044$ ,  $P=0.025$ )。观察后6个月,月经恢复总有效率治疗组88.57%,对照组68.57%,比较差异有统计学意义( $P=0.039$ );治疗组妊娠率45.71%,对照组37.14%,比较差异无统计学意义( $P=0.628$ )。结论 中重度宫腔粘连术后放置球囊子宫支架、人工周期联合益肾养膜汤、注射用丹参宫腔灌注的综合疗法,可改善月经情况,防治术后再次粘连。

**关键词:**中重度宫腔粘连;宫腔粘连分解术;宫腔灌注;注射用丹参;益肾养膜汤;再粘连

中图分类号:R271.1 文献标识码:A 文章编号:1672-0571(2022)03-0135-04

DOI: 10.13424/j.cnki.mtem.2022.03.028

宫腔粘连(intrauterine adhesions, IUA)主要是指由于损伤或感染,导致子宫内膜基底层损伤出现月经减少、闭经、不孕、流产、胚胎停育等,严重影响女性的生理健康及生殖功能。宫腔镜是首选的诊断方法,宫腔粘连分离术(TCRA)是目前标准的术式<sup>[1]</sup>。IUA专家共识<sup>[2]</sup>主张TCRA术后使用宫内节育器(IUD)、宫腔支撑球囊、生物胶类材料防治再粘连,雌激素、羊膜、干细胞等促进内膜再生修复的综合疗法,但针对重度IUA尚无有效的防治方法。本研究旨在探究中重度IUA患者TCRA术后采用益肾养膜汤联合丹参宫腔灌注的综合疗法防治再次粘连的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2018年1月1日—12月31日本院行TCRA并诊断为中重度IUA的患者70例,按照数字表法随机分为治疗组和对照组各35

例。治疗组:平均年龄( $33.06 \pm 5.07$ )岁,中度粘连23例,重度12例,主诉闭经2例,经量明显减少31例,继发不孕6例;对照组:平均年龄( $32.00 \pm 6.71$ )岁,中度粘连22例,重度13例,主诉闭经1例,经量明显减少30例,继发不孕7例;两组一般情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已经本院医学伦理委员会审批通过。

**1.2 宫腔粘连宫腔镜诊断标准<sup>[3]</sup>** 轻度:累及宫腔 $<1/4$ 粘连菲薄或纤细,输卵管开口和宫腔上端病变很轻或清晰可见;中度:累及宫腔 $1/4 \sim 3/4$ ,仅粘连形成,无宫壁粘着,输卵管开口和宫腔上端部分闭锁;重度:累及宫腔 $>3/4$ ,宫壁粘着或粘连带肥厚,输卵管开口和宫腔上端闭锁。

**1.3 纳入标准** 符合宫腔镜检查中重度IUA标准;符合中医肾虚血瘀型辨证分型标准<sup>[4]</sup>:主症:经量减少,或点滴即净,或月经停闭,色紫暗,夹有血块,两天即净。次症:经行小腹胀痛,腰膝酸软,

\* 基金项目:福建省医学创新课题(2014-CX-35)

\*\* 通讯作者:潘丽贞,主任医师,教授。E-mail: panlz6156@aliyun.com

头晕耳鸣,失眠健忘,或有经前乳胀,神疲乏力,面色不华。舌脉:舌暗淡或淡红,或有瘀点、瘀斑,脉弦细或沉。具备以上主症及次症2项;20~40岁有生育要求;性激素检查正常;同意治疗并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 下生殖道及盆腔炎症;生殖器官恶性肿瘤;子宫内膜结核;子宫畸形;对丹参注射液过敏;近3月内用过性激素。

**1.5 手术方法** 手术时机在月经干净后3~7d,闭经者确诊后,术前8~10h阴道放置米索前列醇400 μg。采用HEOS宫腔镜系统(法国高美格公司)在气管内插管或静脉麻醉下行宫腔粘连机械分离术,恢复宫腔正常形态,暴露双侧输卵管开口。13例患者合并不孕联合腹腔镜手术,8例患者在超声监视下完成,其余49例在宫腔镜下单独完成。

**1.6 分组治疗** 对照组:TCRA术后采用一次性通液管宫腔内缓慢注入透明质酸钠凝胶(国械注册20153640101)5mL后再放置球囊子宫支架(美国库克公司生产),并向球囊注射生理盐水5mL。常规口服甲硝唑维B6片20mg, Bid, 阴道擦洗qd, 7d后拔除球囊支架。术后第二天开始口服芬吗通2mg qd po(雅培贸易上海有限公司,进口药品注册标准:JX20130310,进口药品注册证号:H20110208)连续使用28d。月经来潮第1天继续开始下一周期用药,共3个周期。

治疗组:TCRA术后采用一次性通液管往宫腔缓慢注入5mL注射用丹参(哈药集团中药二厂[批准文号]国药准字Z10970093,产品批号:2103717)保留15min再拔除,放置球囊子宫支架,口服芬吗通(同对照组)。术后第7d后拔除球囊子宫支架,阴道血止后每隔3d丹参宫腔灌注1次,每个周期3次。第2个周期于经净后3d开始,共3个周期。宫腔灌注前需排除生殖道炎症及出血。同时口服益肾养膜汤(经验方):菟丝子

20g,肉苁蓉15g,覆盆子15g,桑椹子10g,枸杞子10g,熟地黄10g,当归10g,阿胶10g,牡丹皮10g(炒),白术10g,牛膝6g,日1剂,每日2次,水煎服,TCRA术后阴道血止或经净后3d开始,10d一个疗程,共3个周期。

**1.7 随访** 记录两组患者观察期间有无不良反应,治疗3个月经周期后,了解月经期情况,经净后3~7d复查宫腔镜评价宫腔恢复情况;随访观察后6个月月经及妊娠情况。

**1.8 疗效判定**

**1.8.1 月经恢复疗效评定标准**<sup>[5]</sup> 治愈:月经恢复正常,经量正常。好转:月经恢复正常但经量较少。无效:月经与术前相比无明显改善。总有效率为治愈率+好转率。

**1.8.2 临床疗效评定标准** 参照《妇科内窥镜学》<sup>[6]</sup>和《中医病症诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>标准:痊愈:月经恢复,由无到有,由少到正常;宫腔镜下宫腔形态正常,内膜表面光滑,未见粘连,双侧宫角及输卵管开口清晰可见。有效:月经量增多,但经量仍较正常少;宫腔镜下见宫腔形态基本正常,粘连程度及范围较术前明显减轻,但仍可见部分粘连。无效:月经未恢复,月经量无改善,宫腔镜下见粘连复发与分离前比较无变化。总有效率=痊愈率+有效率。

**1.9 统计学方法** 建立数据库,使用SPSS 21.0进行统计分析;计数资料采用卡方检验 $\chi^2$ ;等级资料用秩和检验,假设检验均采用双侧检验,检验标准取 $\alpha=0.05$ ,判定 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P\geq 0.05$ 为差异无统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗3个月后宫腔情况** 两组治疗3个月,治疗组宫腔再粘连率45.71%(16/35),对照组再粘连率77.41%(27/35),比较差异有统计学意义( $\chi^2=8.106$ ,  $P=0.044$ ) (详见表1)。

表1 两组治疗3个月后再查宫腔镜情况 [(n)%]

组别	n	正常	轻度	中度	重度	再粘连率
治疗组	35	19(54.29)	6(17.14)	5(14.29)	5(14.29)	16(45.71)
对照组	35	8(22.86)	14(40.00)	7(20.00)	6(17.14)	27(77.14)

**2.2 治疗3个月临床疗效** 治疗组总有效率82.86%(29/35),对照组77.14%(27/35),比较差

异有统计学意义(双侧近似 $P=0.025$ ),详见表2。

表2 两组治疗3个月后临床疗效 [(n) %]

组别	n	痊愈	有效	无效
治疗组	35	18(51.43)	11(31.43)	6(17.14)
对照组	35	7(20.00)	20(57.14)	8(22.86)

**2.3 治疗后半年月经及妊娠情况** 治疗后半年,随访率100%。治疗组月经恢复总有效率88.57%(31/35),对照组68.57%(24/35)比较差异有统计学意义(双侧近似 $P=0.039$ )。治疗组妊娠率45.71%(16/35),其中孕早期流产2例;对照组妊娠率37.14%(13/35),其中孕早期流产1例;两组妊娠率比较,差异无统计学意义(双侧确切概率 $P=0.628$ )。(详见表3)

表3 两组观察后月经情况 [(n) %]

组别	n	痊愈	有效	无效
治疗组	35	15(42.86)	16(45.71)	4(11.43)
对照组	35	9(25.71)	15(42.86)	11(31.43)

**2.4 治疗期间不良反应** 两组均未发现球囊脱落、发热及药物过敏现象;治疗组阴道分泌异常2例,对照组1例,经过处理后治愈并完成研究方案。

### 3 讨论

**3.1 宫腔粘连的治疗困惑** IUA的病因复杂,主要有临床病因即宫腔内操作、组织学病因及分子学病因<sup>[8]</sup>等。宫腔镜手术是IUA诊治的金标准,文献报道TCRA术后复发率为3.1%~23.5%,重度IUA复发率约20.0%~62.5%<sup>[9]</sup>。有研究发现<sup>[10-11]</sup>,宫腔粘连TCRA术后临床效果与手术时间、宫腔粘连性质、病程长短、术前宫腔操作次数、人工流产次数相关。张露双等<sup>[12]</sup>报道,中、重度IUA采用宫腔镜下机械分离术在改善月经方面明显优于采用能源介入手术。宫腔粘连术后如何预防再粘连和促进子宫内膜修复是目前治疗的两大难点、热点问题。术后采用宫内留置Foley球囊/cook球囊子宫支架+IUD+雌激素+防粘连膜的综合疗法是目前防治重度IUA术后再次粘连的推荐方案<sup>[13-14]</sup>。专家共识<sup>[2]</sup>指出球囊子宫支架联合IUD,通过屏障效应可以阻隔创面之间的相互贴附,可预防术后再粘连的形成,但均难以完全阻隔创面,可能存在内膜缺血坏死、异常出血、感染、节育环嵌顿及子宫穿孔等风险。雌激素作为促进子宫内膜再生修复的主要方法,但疗效取决于是否

存在足够的残留内膜。许多学者仍致力于寻求中重度IUA术后防治再次粘连的有效手段。

**3.2 丹参注射液宫腔灌注的可行性** 生物胶类材料包括透明质酸钠、聚乳酸凝胶等,也常常应用于防治IUA术后再粘连。有报道<sup>[15]</sup>,透明质酸类凝胶可以促进子宫腔前后壁分离从而发挥生物屏障作用,抑制炎症细胞的活化和聚集,减少成纤维细胞的形成,从而减少子宫内膜瘢痕粘连带的形成。但其对妊娠率的影响尚不清楚,各种材料的运用均处在研究阶段<sup>[2]</sup>。注射用丹参作为一种中药制剂,具有祛瘀生新的作用,广泛应用于临床各科,通过宫腔灌注可以使宫腔内保持比较高的药物浓度,改善局部的血液循环,抗菌消炎,促进粘连松解和吸收,通过加压推注的钝性分离作用,成为防治IUA术后再粘连的一种有效方法<sup>[4]</sup>。有报道<sup>[16]</sup>,IUA术后应用丹参注射液宫腔灌注可以抑制子宫内膜纤维蛋白凝集,促进局部纤维蛋白溶解与吸收,减少细胞外基质生成,改善宫腔局部组织缺血,促进胚胎着床等作用,可预防IUA发生。本品与其他材料比较,来源广泛,价格低廉,毒副作用小。

**3.3 中医对宫腔粘连的认识** 宫腔粘连属中医学“月经过少”“闭经”“不孕”“滑胎”等范畴。《素问·缪刺论》曰“人有堕坠,恶血留内。”《诸病源候论》曰“堕胎损经脉”本病多为刀刃所伤,或反复流产致肾精耗损,冲任血海空虚,肾虚日久,气血运行不畅,瘀血阻络;或不慎感染邪毒,瘀毒凝结,肾精亏虚,损伤冲任、胞宫、胞络、胞脉致经少、闭经、不孕诸症。本病的基本病机以肾精亏虚为本,瘀血内阻为标,虚实夹杂,治以益肾养血、活血调经。本研究益肾养膜汤方中重用菟丝子温肾填精,温而不燥,补而不峻;覆盆子、肉苁蓉补肾益精,三者为君。桑椹子、枸杞子补肾滋阴养血为臣。熟地黄、阿胶、当归补血养膜,活血调经;牡丹皮凉血活血调经,亦可制益肾养血之品的温燥;炒白术健脾益气,后天养先天,共为佐药;牛膝补肾活血,引药下行为使。诸药合用,使肾精充盛,血海得充,血行通畅,冲任调和,滋养胞宫,使膜养经调乃孕。

**3.4 研究结果分析** 该研究针对中重度IUA患者TCRA术后采用中西医综合疗法,分别于月经周期的第10、13、16天,即子宫内膜增生期及分泌早

期丹参注射液宫腔灌注,口服益肾养膜汤,益肾养血、活血调经,可改善宫腔局部循环,增强内膜组织营养,促进受损内膜的再生修复;同时宫腔灌注间断加压可钝性分离残存的微小粘连,使药物与宫腔创面紧密结合,提高了药物的生物利用度,从而达到防治再粘连,修复子宫内膜,恢复月经和生育功能的目的。观察3个月后宫腔再粘连率45.71%、临床总有效率82.86%,随访半年月经恢复总有效率88.57%,明显优于对照组,与戴小萍<sup>[16]</sup>报道的临床疗效相当。该研究随访半年治疗组临床妊娠率45.71%,同类研究<sup>[17-18]</sup>随访12个月临床妊娠率69.57%。分析原因<sup>[17-18]</sup>,中医补肾活血法联合宫腔灌注能有效降低宫腔粘连患者Smad信号通路中的Smad2及Smad3的表达水平,削弱细胞外基质沉积;改善重度IUA的血流灌注,修复组织;改善子宫内腔容受性,提高妊娠率。

该研究尚未发现严重不良反应,基于目前病例少、随访时间较短,妊娠结局、不良反应等有待进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Thomson AJ, Abbott JA, Deans R, et al. The management of intrauterine synechiae [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2009, 21(4): 335-341.
- [2] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志* 2015, 50(12): 881-887.
- [3] 柏吉士. 宫腔镜诊断及手术 [M]. 夏恩兰译. 天津: 天津科技翻译出版公司 2010: 375.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社 2007: 92-96, 58.
- [5] 潘嘉佳, 郑小冬, 沈晓露, 等. 不同剂量经皮雌激素对重度宫腔粘连术后预后影响的研究 [J]. *生殖医学杂志* 2020, 29(4): 480-486.
- [6] 夏恩兰. 妇科内镜学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 103-107.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社 2012: 93-94.
- [8] 关艳杰. 中重度宫腔粘连病因及治疗研究进展 [J]. *陕西医学杂志* 2020, 49(2): 254-257.
- [9] Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome: one century later [J]. *Fertility and Sterility* 2008, 89(4): 759-779.
- [10] 翟维佳. 宫腔粘连分离术治疗宫腔粘连的疗效及其预后相关因素分析 [J]. *临床医学* 2020, 40(1): 52-54.
- [11] 张惠玲, 陈冀莹, 黄海雁. 宫腔镜粘连分离术对不同程度的宫腔粘连患者的复发及妊娠结局的比较 [J]. *生物医学工程与临床* 2020, 24(3): 302-305.
- [12] 张露双, 蒙玉刚. 宫腔镜下两种宫腔粘连分离术式治疗中、重度宫腔粘连疗效的 meta 分析 [J]. *广西医科大学学报* 2020, 37(2): 271-276.
- [13] 任春盈, 任琛琛, 杨立, 等. 雌激素不同给药途径对宫腔重度粘连术后预后的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(12): 943-947.
- [14] 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 [J]. *中国微创外科杂志* 2019, 19(12): 1074-1078.
- [15] 于兰, 王薇. 宫腔粘连宫腔镜冷刀手术及术后管理 [J]. *实用妇产科杂志* 2019, 35(11): 810-812.
- [16] 戴小萍. 丹参注射液宫腔灌注治疗宫腔粘连 TCRA 术后再粘连 50 例临床观察 [J]. *时珍国医国药* 2018, 29(8): 1918-1919.
- [17] 汤锶锶, 翁双燕. 补肾活血法分期治疗联合宫腔灌注对重度宫腔粘连术后子宫内膜容受性及妊娠结局的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(3): 426-431.
- [18] 冯延红. 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 [J]. *新中医* 2019, 51(5): 219-222.

(修回日期: 2021-10-18 编辑: 杨芳艳)