

透明质酸钠凝胶联合芬吗通预防高危人流术后宫腔粘连及对血清 IL-10 及 IL-18 水平的影响*

邓丽娜¹, 吴东波¹, 李毅¹, 王冬莲^{2**}

(1. 长沙市第一医院 妇科, 湖南 长沙 410005; 2. 湖南省妇幼保健院 妇科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 目的: 探讨透明质酸钠凝胶联合芬吗通口服预防高危人流患者术后宫腔粘连(IUA)的效果及对血清白细胞介素 10(IL-10)及 IL-18 水平的影响。方法: 224 例高危人流患者随机均分为对照组和观察组, 对照组患者术后给予常规中成药预防感染、益母草缩宫治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上给予芬吗通口服及透明质酸钠凝胶宫腔内注射; 术后随访 3 月, 比较 2 组患者 IUA 发生率及粘连程度, 于治疗前和治疗结束时采集 2 组患者清晨空腹静脉血, 采用酶联免疫法检测血清 IL-10、IL-18 水平; 采用 MVIS-2035 自动流变分析仪测定全血黏度及血浆黏度, 记录 2 组患者治疗期间的不良反应。结果: 治疗后, 观察组出现 IUA 患者比例, 发生轻度、中度、重度粘连的患者比例低于对照组($P < 0.05$); 治疗前, 2 组患者血清 IL-10、IL-18 水平、全血黏度及血浆黏度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗结束时, 2 组患者血清 IL-10 水平较治疗前升高、IL-18 水平、全血黏度及血浆黏度较治疗前降低, 观察组前 3 组指标变化更显著($P < 0.05$); 治疗期间, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 透明质酸钠凝胶联合芬吗通口服可以有效预防高危人流术后宫腔粘连的发生及降低宫腔粘连的程度, 可能通过影响 IL-10 和 IL-18 的水平有关。

[关键词] 宫腔粘连; 人流术; 白介细胞素 10; 白介细胞素 18; 透明质酸钠凝胶; 芬吗通; 预防; 效果

[中图分类号] R713.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)08-0966-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.08.021

Observation of the Serum Levels of Interleukin 10 and Interleukin 18 in High-risk Abortion Intrauterine Adhesion

DENG Lina¹, WU Dongbo¹, LI Yi¹, WANG Donglian²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, Hunan China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, 410008, Hunan China)

[Abstract] Objective: To observe the serum level of interleukin10 (IL10) and interleukin18 (IL18) in intrauterine adhesion (IUA) caused by high-risk abortion operation and the effect of sodium hyaluronate gel combined with Femoston for the prevention of IUA. **Method:** 224 patients with high-risk abortion were randomly divided into the control group and the observation group. The control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with intrauterine injection of sodium hyaluronate gel combined with oral Femoston based on the treatment for the control group. The incidence, severity and serum level of IL10 and IL18 of both groups were observed, and the safety of Femoston was evaluated. **Results:** The incidence and the degree of IUA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, The difference of the serum IL-10 level and IL-18 level between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the serum IL-10 level of the observation group increased, higher than that of the con-

*[基金项目] 湖南省科技厅计划项目(2009SK3052)

**通信作者 E-mail: hmsfjywdl@126.com

网络出版时间: 2018-08-21 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180821.0759.017.html>

trol group ($P < 0.05$); the serum IL-18 level of the observation group was lower than that before treatment, and lower than that of the control group ($P < 0.05$). The blood viscosity and plasma viscosity of the observation group were not statistically different from those of the control group before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the whole blood viscosity and plasma viscosity of the observation group were all lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the difference was not statistically significant. **Conclusions:** Hyaluronic acid gel combined with oral Fenton can effectively prevent the occurrence of IUA and reduce the degree of IUA after high-risk abortion operation. It may influence the level of IL-18 and IL-18, and is worthy of clinical promotion.

[**Key words**] intrauterine adhesion; abortion operation; interleukin-10; interleukin-18; sodium hyaluronate gel; femoston; prevention; curative effect

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是导致不孕或复发性流产的重要原因之一,临床上通常采用宫腔内放置机械屏障、并于术后给予雌激素治疗,但疗效并不理想,治疗后 IUA 极其容易复发^[1]。因此,寻找一种安全有效的方法减少 IUA 的发生及复发尤为重要。大多学者认为 IUA 发生的主要原因为外伤,高危人流术后多发生子宫内膜损伤,子宫内膜的损伤又引起纤维蛋白在创伤部位迅速沉积,从而导致 IUA 的发生^[2-3]。因此,有学者推测透明质酸钠凝胶宫腔注射可预防 IUA,因为透明质酸钠可以在宫腔内形成网状结构,间隔手术切面、减少渗血、减少引起发生粘连的血块数,避免纤维蛋白的沉积;但透明质酸钠在宫腔内的停留时间较短,难以达到长时间分离预防粘连的效果^[4-5]。有学者提出 IUA 时可能存在 T 淋巴辅助细胞平衡失调,而组织的重复性创伤又可能导致纤维蛋白增殖反应的持续激活,导致 IUA 的复发,而相关研究证实透明质酸钠可以影响血清白细胞介素 (interleukin, IL) 的水平,透明质酸钠治疗 IUA 的机理也与此有关^[6-7]。本研究使用有较强黏附性、在宫腔内停留时间较长的透明质酸钠凝胶宫腔内注射联合芬吗通口服预防 IUA,同时观察血清白细胞介素 10 (IL-10)、IL-18 水平,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月 ~ 2017 年 7 月接诊的高危人流术、且有生育要求患者 224 例^[5];排除对雌激素药物过敏,或因其他原因出现胚胎停止发育而终止妊娠、人工流产禁忌症,或已知、可疑受性激素影响的癌前病变或恶性肿瘤 (如乳腺癌) 患者。

224 例患者随机分为对照组和观察组,每组 112 例;观察组患者平均年龄 (23.1 ± 2.5) 岁,平均孕周 (8.2 ± 1.8) 周,其中伴有生殖道畸形 3 例,有子宫穿孔史 12 例,前次妊娠有胎盘粘连史 19 例,半年内有人流史或 1 年内有 ≥ 2 次人流史 54 例,1 年内有剖宫产史 16 例,合并子宫肌瘤者 3 例,有 IUA 史 2 例,年龄 < 20 岁者 4 例;对照组患者平均年龄 (26.1 ± 3.6) 岁,平均孕周 (9.1 ± 2.5) 周,生殖道畸形 3 例,有子宫穿孔史 13 例,前次妊娠有胎盘粘连史 17 例,半年内有人流史或 1 年内有 ≥ 2 次人流史 51 例,1 年内有剖宫产史 20 例,合并子宫肌瘤者 2 例,有 IUA 史 3 例,年龄 < 20 岁者 3 例。2 组患者在年龄、婚姻、妊娠及流产次数、孕周、职业、文化程度、停经时间等方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,自愿参与本研究。

1.2 方法

对照组患者行无痛人流术,手术过程顺利,术后检查均可见完整绒毛,B 超排除术后宫腔有残留组织,告知患者术后注意事项,给予中成药预防感染及益母草促宫缩治疗 3 d;观察组患者在对照组治疗的基础上,术后立即给予芬吗通口服 (雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装,荷兰苏威制药有限公司),1 片/d,连服 3 个月;并于术后立即予透明质酸钠凝胶 2 mL 宫腔内注射 1 次。治疗期间患者严格使用工具避孕。

1.3 观察指标

患者均于术后第 15 天复诊排除生殖道感染及复查 B 超排除残留,术后第 3 个月经期干净后随访,了解月经情况,并行宫腔镜检查,记录 IUA 情况及粘连严重程度。IUA 的诊断及分级标准参考文献^[8-9]: I 型 (轻度) 指粘连累及 $< 1/4$ 宫腔、

粘连菲薄或纤细、输卵管开口及宫腔上段病变很轻或清晰可见, II型(中度)指粘连累及1/4~3/4宫腔、但仅粘连形成、无宫壁粘连、输卵管开口和宫腔上段部分粘连闭锁, III型(重度)指粘连累及>3/4宫腔、IUA或粘连带肥厚、输卵管开口及宫腔上段闭锁。于治疗前和治疗结束时采集2组患者清晨空腹静脉血,分为2份,1份分离血清,采用酶联免疫法(上海生物工程有限公司酶联免疫试剂盒)检测IL-10、IL-18水平;另1份采用MVIS-2035自动流变分析仪测定全血黏度及血浆黏度。记录2组患者治疗期间的不良反应。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 20.0统计软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用t检验;计数资料以百分比(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IUA发生率及粘连程度

治疗后,观察组出现IUA患者比例,发生轻

度、中度、重度粘连的患者比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组高危人流患者治疗后IUA发生率及粘连程度

Tab.1 Comparison of the IUA incidence and severity of intrauterine adhesions in the two groups

粘连程度	IUA(n, %)		χ^2	P
	观察组 (n = 112)	对照组 (n = 112)		
轻度粘连	5(4.46)	14(12.50)	4.658	0.031
中度粘连	2(1.79)	10(8.93)	5.635	0.018
重度粘连	1(0.89)	7(6.25)	4.667	0.031
合计	8(7.14)	31(27.68)	16.424	0.000

2.2 血清IL-10、IL-18水平、全血黏度及血浆黏度

治疗前,2组患者血清IL-10、IL-18水平、全血黏度及血浆黏度比较,差异无有统计学意义($P > 0.05$);治疗结束时,2组患者血清IL-10水平较治疗前升高、IL-18水平、全血黏度及血浆黏度较治疗前降低,观察组患者前3组数据的变化更显著($P < 0.05$),见表2。

表2 两组高危人流患者血清白介细胞素水平和血液流变学指标($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of the change of the levels of IL and hemorheology indexes in the two groups

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-10(ng/L)	1 002.92 ± 196.88	3 096.36 ± 1 086.17 ⁽¹⁾⁽²⁾	1 010.17 ± 190.89	2 859.09 ± 819.22
IL-18(ng/L)	176.41 ± 29.31	113.29 ± 23.79 ⁽¹⁾⁽²⁾	174.59 ± 16.43	124.44 ± 18.42
全血黏度(mPa·s)	6.29 ± 2.35	3.66 ± 1.15 ⁽¹⁾⁽²⁾	6.83 ± 1.82	5.72 ± 1.42
血浆黏度(mPa·s)	1.78 ± 0.31	1.36 ± 0.15 ⁽¹⁾	1.76 ± 0.27	1.51 ± 0.22

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.3 不良反应

治疗期间,观察组有1例患者(0.89%)出现轻微恶心、腹胀,1例患者(0.89%)出现轻微乳房胀痛,1例患者(0.89%)出现体质量有所增加;对照组有2例患者(1.78%)出现体质量有所增加,未出现其他不良反应。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

IUA也称为子宫粘连或Asherman综合征,可由创伤引起子宫内膜粘连而部分或完全封闭子宫腔,临床上出现月经失调,如月经过多或闭经,可影响生育能力^[10]。IUA最常见患病原因因为人流术的

影响,其次为宫内节育器植入或有产后治疗史^[11-12]。近来的研究表明,当粘连发生在子宫颈或子宫颈区域,或者病变累及大部分子宫腔时,即使手术及时分离粘连成功,IUA复发的风险也会增加,因此,需要采取更有效的方法来防止IUA复发^[13]。

IUA常见治疗方法为宫腔镜下剥离术并配合辅助药物治疗,通常为宫腔内放置机械屏障(如宫内节育器、宫内气囊支架或临时性Foley导管),并术后雌激素治疗^[14]。本研究中采用芬吗通治疗,因其前14片每片含2mg戊酸雌二醇,后14片每片含2mg雌二醇及10mg地屈孕酮,其中的戊酸雌二醇可有效减少粘连并减少细菌入侵,预防感染^[15];后半周期加用地屈孕酮,可使后半周期内膜

转化为分泌期,促进人流术后月经复潮^[16],利于子宫内膜的修复。本研究中,治疗后观察组出现 IUA 患者比例,发生轻度、中度、重度粘连的患者比例均低于对照组($P < 0.05$);有研究报道,人流术后即给予戊酸雌二醇与孕激素类药物合用治疗可以有效降低 IUA 的发生率^[17],与本研究结果一致。雌孕激素服用后可能会出现乳房胀痛、经间出血、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、体质量和性欲改变、水肿、头晕、头痛、情绪低落等不良反应,非长期服用者停药后多可自行消失^[18]。本研究中 112 例观察组患者服用芬吗通期间,仅有 3 例出现了轻微不良反应,与对照组比较差异无统计学意义,说明临床用药安全。然而,尽管粘连分离术与辅助治疗可改善月经功能障碍,减少 IUA 复发,改善不孕症,但在严重病例中,其复发率仍可高达 14% ~ 48%。既往有研究发现 IUA 与 TH1/TH2 失衡有关,TH2 细胞分泌的因子主要为 IL-4 和 IL-10;而 IL-18 是一种重要的前炎症因子,可刺激免疫细胞释放其他类型细胞因子等加重粘连反应。本研究中局部透明质酸钠凝胶联合芬吗通治疗后,患者血清 IL10 水平较对照组显著升高,而 IL18 水平较对照组显著降低,治疗后全血黏度和血浆黏度均低于对照组。其机制可能因为透明质酸钠凝胶能改善炎症反应,因此降低了局部炎症发生几率,而且 HA 局部使用可以使细胞间存在一定距离,从而有效预防了术后粘连。

综上所述,透明质酸钠凝胶联合芬吗通作为雌孕激素序贯治疗复合制剂的代表,可有效预防人流术后 IUA 的发生,且临床使用简便,非长期应用安全性高,值得在临床推广。

4 参考文献

- [1] 吴尚纯,邱红燕. 中国人工流产的现状与对策建议[J]. 中国医学科学院学报, 2010,32(5): 479-482.
- [2] 宁海云,李晓峰. 420 例未婚女性人工流产原因分析[J]. 贵阳医学院学报, 2013,38(3):290-291.
- [3] CONFORTI A, ALVIGGI C, MOLLO A, et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013,11(1):118.
- [4] HOOKER A B, LEMMERS M, THURKOW A L, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage; prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome[J]. Human Reproduction Update, 2014,20(2):262-278.
- [5] 黄燕明,王燕,杜欣,等. 交联透明质酸钠凝胶在预防宫腔粘连后再粘连中的应用[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4):445-448.
- [6] 赵威,邢冉. 清热化瘀方治疗宫腔粘连分离术后宫腔粘连的疗效及对外周血 TH1/TH2 型细胞因子表达的影响[J]. 中药材, 2017,40(4):963-966.
- [7] 钟联钧,罗利飞. 透明质酸关节腔内注射对膝关节骨性关节炎患者血清炎症因子水平的影响及疗效[J]. 中国医药导报, 2014,11(26):47-49.
- [8] BAKOUR S H, JONES S E, O'DONOVAN P, et al. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2006, 20(6):953-975.
- [9] TRNINIC-PJEVICICA, KOPITOVIC V, POP -TRAJKOVIC S, et al. Effect of hysteroscopic examination on the outcome of in vitro fertilization[J]. Vojnosanit Preg, 2011, 68(6):476-480.
- [10] CHEN L, ZHANG H, WANG Q, et al. Reproductive outcome in patients with intrauterine adhesion following hysteroscopic adhesiolysis: Experience from the largest women's hospital in China[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, S1553-4650(16):31164-31165.
- [11] 任秀朋,张丽,杜丽荣,等. 不同婚育状况女性人工流产及相关知识知晓现状分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2013,21(7):449-453.
- [12] 刘红蕾,龚林,丁蓉. 人工流产现状分析与术后计划生育指导[J]. 中国医药指南, 2010,31(8):117-118.
- [13] 袁艳艳,贾海军,王庆一. 雌、孕激素在高危人流术后预防宫腔粘连的应用[J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(4):93-94.
- [14] AL-INANY A H. Intrauterine adhesions. An update[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(11):986-993.
- [15] 钟苑仪,陶鑫焱,符星星,等. 高危人流术后应用雌、孕激素预防宫腔粘连的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2013,21(11):757-759.
- [16] 吕丽华,张亦心,田慧艳,等. 高危人工流产调查分析及对策[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(14):2267-2268.
- [17] 王玉,杨清. 2003 年和 2013 年人工流产患者高危因素的变化及分析[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(11):1035-1039,1041.
- [18] 顾文莉,张雪玉,张丽,等. 芬吗通治疗妇女围绝经期综合症的临床疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(4):424-426.

(2018-04-13 收稿,2018-07-25 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森