

• 妇科病专题

不同剂量戊酸雌二醇联合球囊子宫支架
对宫腔粘连术后患者的疗效影响

宋燕妮

(睢宁县中医院妇科, 江苏 徐州 221200)

【摘要】目的 探究不同剂量戊酸雌二醇联合球囊子宫支架对宫腔粘连术后患者子宫内膜功能、性激素水平及复发情况的影响。**方法** 选取2019年1月至2022年1月期间睢宁县中医院收治的50例宫腔粘连患者, 根据随机数字表法分为两组, 各25例, 均行宫腔镜下宫腔粘连分离术, 并于术后放置球囊子宫支架, 同时对照组患者术后接受2 mg的戊酸雌二醇片治疗, 观察组患者术后接受5 mg的戊酸雌二醇片治疗, 均治疗3个月经周期。对比两组患者治疗3个月后的临床有效率; 对比两组患者治疗前与治疗3个月后的月经量、子宫内膜厚度、子宫体积, 雌激素受体- α (ER- α) mRNA相对表达量、雌激素受体- β (ER- β) mRNA相对表达量, 及血清雌二醇(E_2)水平。**结果** 观察组患者的临床总有效率与对照组比升高; 与治疗前比, 治疗3个月后两组患者月经量、子宫内膜厚度及子宫体积均增大, 观察组大于对照组; 血清雌二醇(E_2)水平均升高, 观察组高于对照组; ER- α mRNA相对表达量、ER- β mRNA相对表达量均降低, 观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 宫腔粘连患者术后使用大剂量戊酸雌二醇片联合球囊子宫支架治疗, 可明显提高临床疗效, 同时能有效调节患者雌激素表达水平, 加快子宫内膜功能恢复。

【关键词】 宫腔粘连; 戊酸雌二醇; 球囊子宫支架; 雌激素受体

【中图分类号】 R451

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.05.0010.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.05.004

宫腔粘连是妇科临床常见的子宫内膜纤维化疾病, 可导致宫颈管基底内膜或宫腔发生损伤, 造成宫颈管和子宫壁互相粘连, 临床主要症状为月经减少、腹痛等, 严重者甚至会危及其生育功能。目前宫腔镜下宫腔粘连分离术可治疗宫腔粘连, 可改善患者症状, 但该手术治疗后仍有较高的复发风险, 因此, 如何降低术后患者宫腔粘连复发风险成为临床重点关注的问题。目前可通过放置球囊支架、药物辅助等方式对宫腔粘连复发情况进行有效预防, 其中子宫球囊支架能对宫腔内各个侧壁进行有效分离, 调节宫腔内压力, 从而使子宫内膜得到修复。戊酸雌二醇属于雌激素, 可对子宫内膜的修复、子宫内膜增生等起到促进作用, 可降低患者宫腔粘连复发率^[1]。而有研究表明, 中、重度宫腔粘连患者子宫内膜受损较为严重, 应用小剂量戊酸雌二醇治疗, 不能及时对病情进行控制, 其治疗效果受限, 而大剂量戊酸雌二醇能对增生期内膜向分泌期转变起到抑制作用, 进而预防粘连再次发生^[2]。但目前该药物在最佳用药剂量上尚未有明确的标准。基于此, 本研究旨在探讨采用不同剂量戊酸雌二醇联合球囊子宫支架治疗宫腔粘连患者, 对其子宫内膜功能、性激素水平及复发情况的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据随机数字表法将2019年1月至2022年1月期间睢宁县中医院收治的50例宫腔粘连患者分为两组。对照组(25例)患者年龄23~45岁, 平均(32.74 \pm 1.26)岁; 病程2~8个月, 平均(5.13 \pm 0.72)个月; 既往宫腔内操作次数1~6次, 平均(3.73 \pm 0.26)次; BMI 20~28 kg/m², 平均(25.13 \pm 2.74) kg/m²。观察组(25例)患者年龄22~46岁, 平均(32.86 \pm 1.56)岁; 病程3~9个月, 平均(5.47 \pm 0.69)个月; 既往宫腔内操作次数2~8次, 平均(3.83 \pm 0.15)次; BMI 21~29 kg/m², 平均(25.34 \pm 2.24) kg/m²。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间有可比性。纳入标准: 符合《妇科常见病诊疗指南》^[3]中关于宫腔粘连的诊断标准者; 无手术相关禁忌证者; 对本研究使用的药物无过敏反应者等。排除标准: 子宫腺肌病、子宫内膜异位者; 子宫肌瘤直径>3 cm者; 不明因素导致阴道流血者; 卵巢性闭经者等。睢宁县中医院医学伦理委员会已批准本研究, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 手术与治疗方法 于月经干净后3~7 d对患者实施宫腔镜下宫腔粘连分离术治疗, 术前行常规盆腔检查,

作者简介: 宋燕妮, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 妇科相关疾病的诊疗。

提前了解患者盆腔情况。术前于患者阴道内放置 0.2 mg 的米索前列醇片（上海新华制药有限公司，国药准字 H20094136，规格：0.2 mg/片），用于润滑宫颈；术中取膀胱截石位，全身麻醉，充盈膀胱，之后经超声引导将宫腔镜置入，依次探查宫颈管、宫腔壁子宫底等组织，直视下采用针状电极将宫腔粘连部位进行电切分离，暴露输卵管两侧的开口，直到宫腔形态恢复，然后修复切缘处瘢痕；所有患者于术后放置一次性球囊子宫支架（威海世创医疗科技有限公司，鲁械注准 20222180149，型号：QNZJ-I），将浓度为 0.9% 的无菌氯化钠注射液注入球囊内，具体注入剂量根据患者实际情况，同时采用常规的抗菌药物治疗。术后 3 d，取出患者宫内球囊后，将圆形宫内节育器置入。术后第 1 天开始，对照组患者使用 2 mg 戊酸雌二醇片（Jenapharm GmbH & Co.KG，注册证号 J20171038，规格：1 mg/片）口服治疗，观察组患者使用 5 mg 戊酸雌二醇片治疗，均为 1 次/d，连续服用 21 d，其中每个治疗周期的后 10 d 两组患者均同时口服 10 mg 地屈孕酮片（Abbott B.V.，注册证号 HJ20170221，规格：10 mg/片）治疗，1 次/d。当下一月经期开始后第 3 天重复上述给药方式，均治疗 3 个月经周期。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗 3 个月经周期后参照《妇科常见病诊疗指南》^[3] 中的判定标准，显效：患者子宫形态基本正常，月经量正常，镜下观察，输卵管双侧开口；有效：患者宫腔形态有改善，月经量明显增加，镜下观察，输卵管一侧开口，或隐形双侧开口；无效：患者子宫发生粘连，需要二次手术。总有效率 = 显效率 + 有效率。②月经量、子宫体积、子宫内膜厚度。治疗前及治疗 3 个月经周期后采用称重法对患者每个月经周期的月经量进行测量，同时采用 B 超检测子宫内膜厚度、子宫体积。③性激素水平。采集患者空腹静脉血 3 mL，3 500 r/min，离心 10 min，制备血清，使用酶联免疫吸附实验法检测血清雌二醇（E₂）水平。采用实时荧光定量聚合酶链反应（qRT-PCR）法检测子宫内膜组织中雌激素受体-α（ER-α）mRNA、雌激素受体-β（ER-β）mRNA 表达水平，采集患者子宫体上部子宫内膜较厚处的组织，约 0.5 cm³，在液氮条件下研磨，采用 Trizol 试剂分解，并提取组织总核糖核酸

（RNA），采用逆转录试剂盒合成 cDNA。以 β-catenin 为内参基因，采用 PCR 仪将转录成的 cDNA 在 2 min 50℃、15 min 95℃、15 s 95℃、1 min 60℃，共 40 个循环条件下扩增，计算目的基因 mRNA 的相对表达量，取 3 次均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 *t* 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与对照组 68.00% 的临床总有效率相比，观察组的临床总有效率 96.00% 更高，差异有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	25	11(44.00)	6(24.00)	8(32.00)	17(68.00)
观察组	25	14(56.00)	10(40.00)	1(4.00)	24(96.00)
χ^2 值					4.878
<i>P</i> 值					<0.05

2.2 两组患者月经量、子宫内膜厚度、子宫体积比较 治疗 3 个月经周期后两组患者月经量、子宫内膜厚度及子宫体积与治疗前比均增大，与对照组比，观察组增大，差异均有统计学意义（均 *P* < 0.05），见表 2。

2.3 两组患者 ER-α mRNA、ER-β mRNA 相对表达量及血清 E₂ 水平比较 与治疗前比，治疗 3 个月经周期后两组患者 ER-α mRNA 相对表达量、ER-β mRNA 相对表达量均降低，观察组低于对照组；血清 E₂ 水平均升高，观察组高于对照组，差异均有统计学意义（均 *P* < 0.05），见表 3。

3 讨论

宫腔粘连是由子宫内膜基底层被破坏，导致其增生与修复能力缺损，使肌层暴露所引发的妇科疾病。临床常采用宫腔镜下宫腔粘连分离术治疗宫腔粘连，但术后复发率居高不下，且对于重度宫腔粘连患者的预后效果并不理想，故需要采取更有效的治疗方法。目前，临床

表 2 两组患者月经量、子宫内膜厚度、子宫体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	月经量 (mL)		子宫内膜厚度 (mm)		子宫体积 (mL)	
		治疗前	治疗 3 个月经周期后	治疗前	治疗 3 个月经周期后	治疗前	治疗 3 个月经周期后
对照组	25	14.15 ± 11.34	37.47 ± 4.65*	3.97 ± 0.52	5.86 ± 0.78*	22.66 ± 3.75	36.57 ± 5.32*
观察组	25	14.22 ± 11.57	51.22 ± 5.56*	3.94 ± 0.51	8.22 ± 1.24*	22.83 ± 3.82	47.94 ± 5.21*
<i>t</i> 值		0.022	9.485	0.206	8.055	0.159	7.635
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P* < 0.05。

表 3 两组患者 ER-α mRNA、ER-β mRNA 相对表达量及血清 E₂ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ER-α mRNA 相对表达量		ER-β mRNA 相对表达量		E ₂ (ng/L)	
		治疗前	治疗 3 个月经周期后	治疗前	治疗 3 个月经周期后	治疗前	治疗 3 个月经周期后
对照组	25	3.47±0.55	2.54±0.26*	2.85±0.34	1.45±0.29*	56.32±15.31	148.85±26.43
观察组	25	3.54±0.53	1.91±0.22*	2.82±0.37	1.12±0.26*	55.33±16.32	197.23±26.32*
t 值		0.458	9.249	0.299	4.236	0.221	6.485
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。ER-α：雌激素受体 -α；ER-β：雌激素受体 -β；E₂：雌二醇。

认为宫腔粘连患者在宫腔镜下行宫腔粘连分离术后，在其宫腔内置入物理屏障，加上口服雌激素治疗能降低复发风险。

近年来，临床逐渐将生物制剂、雌激素、羊膜移植、球囊支架等方式运用于预防宫腔再粘连中，其中雌激素联合球囊支架的治疗在临床中应用广泛，球囊支架中球囊是模拟子宫呈倒三角形态，可将宫腔内炎性、血性渗液引流出来，避免了再次粘连^[4]。戊酸雌二醇属于雌激素制剂，其结构与人体内的雌激素相似，口服后可快速被人体所吸收，同时其还可促进子宫内膜修复^[5]。当宫腔粘连严重时，小剂量戊酸雌二醇对促进内膜增生无明显作用，而大剂量的戊酸雌二醇可促进宫腔粘连患者瘢痕上皮生长，可降低转化生长因子-β水平，同时会提升基质金属蛋白酶-9的表达，以此修复宫腔形态，进一步降低宫腔再次发生粘连的风险^[6]；同时使用大剂量的戊酸雌二醇治疗宫腔粘连，会对增生期内膜向分泌期的转变起到抑制作用，使创面上皮快速生长，加速覆盖纤维化瘢痕，也可改善子宫内膜厚度、子宫体积，预防宫腔再粘连，也避免了行二次手术^[7]。本研究中，与对照组比，观察组患者临床总有效率及月经量、子宫内膜厚度、子宫体积均增大，提示大剂量戊酸雌二醇片联合球囊子宫支架治疗宫腔粘连患者，可对子宫内膜的恢复起促进作用，减少宫腔再次发生粘连情况，其疗效显著。

ER-α、ER-β属于ER的主要核受体亚型，宫腔粘连发生后，子宫内膜对雌激素的敏感性上升，导致ER-α、ER-β水平升高；E₂是卵巢分泌的较为重要的性激素，对子宫内膜具有促进作用，而宫腔粘连患者子宫基底内膜受损严重，会使卵巢激素水平下降，进而导致血清E₂水平降低，使患者性激素发生紊乱^[8]。小剂量戊酸雌二醇无法及时改善较为严重的宫腔粘连患者的子宫内膜环境，进而无法对患者体内雌激素敏感性进行有效控制；而大剂量戊酸雌二醇能影响子宫内膜血管内皮生长因子的分泌，快速修复内膜受损，调节子宫内膜基底层障碍，加速裸露区上皮化，进而改善患者性激素水平的紊乱，使ER-α mRNA、ER-β mRNA相对表达量及血清E₂水平恢复正常^[9-10]。本研究发现，治疗后观察组患者子宫内膜组织中ER-α mRNA、ER-β mRNA

相对表达量低于对照组，血清E₂水平高于对照组，表明与小剂量相比，使用大剂量戊酸雌二醇片联合球囊子宫支架治疗宫腔粘连患者，可有效调节其雌激素水平。

综上，宫腔粘连患者宫腔粘连分离术后使用大剂量戊酸雌二醇片联合球囊子宫支架治疗，能有效调节雌激素水平，加快子宫内膜功能恢复，减少宫腔再发生粘连情况，值得推广与应用。

参 考 文 献

- [1] 郭新颖, 郭会敏, 郭华锋. 不同剂量戊酸雌二醇治疗重度宫腔粘连疗效比较 [J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(10): 879-883.
- [2] 赵琳, 白枫, 周顺卿, 等. 大剂量雌激素联合球囊子宫支架提高宫腔粘连治疗效果的对比研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4545-4547.
- [3] 严沁萌. 妇科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 65-68.
- [4] 田甜. 不同剂量戊酸雌二醇对 TCRA 术后放置球囊支架的中重度宫腔粘连患者的月经情况及宫腔粘连复发率的影响 [J]. 北方药学, 2020, 17(5): 57-58.
- [5] 刘红珍, 黄晓春, 汪承秀. 不同雌激素用药方案对中重度宫腔粘连患者宫腔镜术后粘连复发的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(15): 105-107.
- [6] 潘嘉佳, 郑小冬, 沈晓露, 等. 不同剂量经皮雌激素对中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.
- [7] 陈蓉. 不同剂量雌激素联合球囊子宫支架治疗宫腔粘连疗效对比 [J]. 中国药业, 2015, 24(15): 120-121.
- [8] 王琳. 宫腔粘连分离术中应用宫腔镜下球囊支架置入、戊酸雌二醇及节育环对患者的疗效及 E₂、LH、FSH 水平的影响 [J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(2): 139-142.
- [9] 石云. 不同剂量戊酸雌二醇联合宫腔镜对宫腔粘连患者子宫内膜雌激素受体表达及康复的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 135-136.
- [10] 贺俊霞, 马瑞芬, 甘丰妹. 低分子肝素联合戊酸雌二醇对宫腔粘连分离术患者子宫恢复、性激素的影响 [J]. 重庆医学, 2022, 51(5): 830-833.