

DOI: 10.12235/E20210443

文章编号: 1007-1989 (2022) 04-0032-05

论 著

雌二醇凝胶在中-重度宫腔粘连电切术后的应用价值研究

刘彬彬

(海南妇产科医院 妇产科, 海南 海口 570206)

摘要: 目的 比较雌二醇凝胶和戊酸雌二醇片在中-重度宫腔粘连 (IUA) 电切术后患者中的临床疗效, 探索雌二醇凝胶在宫腔镜下 IUA 电切术 (TCRA) 后的应用价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 1 月该院行 TCRA 的 213 例中-重度 IUA 患者的临床资料, 根据术后药物剂型和给药途径不同, 将患者分为经皮组 ($n = 109$) 和口服组 ($n = 104$), 经皮组使用雌二醇凝胶, 口服组使用戊酸雌二醇片。比较两组患者治疗后外周血雌二醇浓度、子宫内膜厚度、美国生育学会 (AFS) 评分和月经量改善情况。**结果** 治疗后, 经皮组子宫内膜厚度较口服组明显增加, AFS 评分明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者外周血雌二醇浓度、月经量、妊娠率、流产率、凝血功能和肝肾功能比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 使用 TCRA 治疗中-重度 IUA 后, 应用经皮雌二醇凝胶, 能明显增加子宫内膜厚度, 降低 AFS 评分, 且不降低妊娠率, 值得临床推广应用。

关键词: 宫腔粘连; 雌二醇凝胶; 戊酸雌二醇; 子宫内膜; 宫腔镜

中图分类号: R711.74

Study on the application value of estradiol gel after transcervical resection of adhesion of moderate-severe intrauterine

Bin-bin Liu

(Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Obstetrics and Gynecology Hospital, Haikou, Hainan 570206, China)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of estradiol gel and estradiol valerate tablets in patients with moderate and severe intrauterine adhesions (IUA) after transcervical resection of adhesion (TCRA), and explore the application value of estradiol gel after electrotony of IUA. **Methods** Clinical data of 213 patients with moderate-severe intrauterine adhesions who underwent TCRA from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed, patients were divided into percutaneous group ($n = 109$) and oral group ($n = 104$) according to different postoperative drug dosage forms and administration routes. The concentration of estradiol in peripheral blood, endometrial thickness, American Fertility Society (AFS) score and improvement of menstrual volume were compared between the two groups after treatment. **Results** Compared with the oral administration group, the intimal thickness of the percutaneous administration group was significantly increased, and the AFS score was significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in peripheral blood estradiol concentration, menstrual flow, pregnancy rate, miscarriage rate, coagulation function and liver and kidney function between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The use of percutaneous estradiol gel

收稿日期: 2021-07-24

after TCRA of moderate-severe intrauterine adhesions can significantly increase intimal thickness and reduce AFS score.

Keywords: intrauterine adhesion; estradiol gel; estradiol valerate; endometrium; hysteroscopy

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是指子宫在妊娠或非妊娠状态时受到创伤, 伤及子宫内膜, 尤其是基底层受损, 使宫腔部分或全部闭塞, 最终引起月经量异常, 甚至闭经、不孕以及复发性流产等。IUA 给女性患者带来了巨大的身心伤害, 特别是对于有迫切生育需求的不孕和复发性流产患者^[1]。随着宫腔镜手术技术的发展, 宫腔镜下 IUA 电切术 (transcervical resection of adhesion, TCRA) 已经成为应用最广泛的治疗方案。电切术能有效分离粘连, 恢复宫腔形态, 但是术后如何预防新的粘连形成, 仍是需要解决的问题。目前, 大剂量口服戊酸雌二醇是一种预防 TCRA 后再次粘连的有效方案^[2]。但在临床工作中发现, 其对月经量、子宫内膜厚度和美国生育学会 (American Fertility Society, AFS) 评分等改善并不理想, 而且需每天大量口服用药, 患者依从性差, 较难坚持用药。有专家^[3]提出, 外用雌二醇凝胶也可以发挥同样的功效, 但相关研究较少。本研究通过比较中-重度 IUA 患者行 TCRA 后, 使用经皮雌二醇凝胶和口服戊酸雌二醇治疗的临床疗效, 探索经皮雌二醇凝胶在中-重度 IUA 电切术后的应用价值。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 1 月在本院行 TCRA 的 213 例中-重度 IUA 患者的临床资料, 根据 TCRA 后药物剂型和给药途径不同, 将患者分为经皮组 (经皮使用雌二醇凝胶, $n = 109$) 和口服组 (口服戊酸雌二醇, $n = 104$ 例)。经皮组 ($n = 109$) 年龄 25~42 岁, 平均 (30.65 ± 3.31) 岁; 病程 1~21 个月, 平均 (10.11 ± 2.15) 个月; 中度粘连 86 例, 重度粘连 23 例, 有生育需要者 98 例。口服组 ($n = 104$) 年龄 24~41 岁, 平均 (31.23 ± 3.12) 岁; 病程 1~19 个月, 平均 (10.09 ± 2.65) 个月; 中度粘连 84 例, 重度粘连 20 例, 有生育需要者 101 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 手术过程 两组患者均行 TCRA, 静脉麻醉后依次探查宫颈管、宫壁、宫底和输卵管等, 使用电极分离 IUA 部位, 尽可能使宫腔容积和形态恢复正常。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	年龄/岁	病程/月	粘连程度/例	
			中度	重度
经皮组 ($n = 109$)	30.65 ± 3.31	10.11 ± 2.15	86	23
口服组 ($n = 104$)	31.23 ± 3.12	10.09 ± 2.65	84	22
<i>t/Z</i> 值	1.31	0.06		0.00 [†]
<i>P</i> 值	0.190	0.952		0.950

注: †为 *Z* 值

1.2.2 术后 经皮组: 使用雌二醇凝胶 (0.06% 17 β -雌二醇凝胶, 30 g/支) 均匀涂抹于下腹部, 每天 2 次, 每次 2.5 g, 连续用药 21 d。口服组: 口服戊酸雌二醇 (补佳乐, 1 mg/片), 每天 2 次, 每次 3.0 g, 连续口服 21 d。两组患者均都在第 12 天开始加用地屈孕酮, 每天 1 次, 每次 10 mg。

1.3 观察指标

观察两组患者术前外周血雌二醇浓度和术后用药第 5 天外周血雌二醇浓度。术后月经干净第 3~7 天复查宫腔镜, 观察子宫腔恢复情况。记录治疗前治疗后排卵期子宫内膜厚度、AFS 评分和月经量变化。记录术后 1 年内妊娠率和流产率。观察手术前和用药后凝

血功能和肝肾功能。采用 AFS 评分评估粘连程度：5~8分为中度粘连，9~12分为重度粘连^[4]。

1.4 统计学方法

选用 SPSS 26.0 统计软件包进行数据分析，符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较用独立样本 *t* 检验；计数资料用百分率 (%) 表示，组间比较用 χ^2 检验；等级资料用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后外周血雌二醇浓度比较

两组患者术前外周血雌二醇浓度和术后用药第 5 天外周血雌二醇浓度比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血雌二醇浓度比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of concentration of estradiol in peripheral blood before and after treatment between the two groups (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
经皮组 ($n = 109$)	42.15±20.17	116.12±32.15
口服组 ($n = 104$)	47.37±21.86	109.69±34.47
<i>t</i> 值	1.81	1.41
<i>P</i> 值	0.071	0.160

2.2 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较

治疗后，两组患者排卵期子宫内膜厚度较术前明显增加，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，且经皮组术后排卵期子宫内膜厚度较口服组明显增加，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后 AFS 评分比较

两组患者术后 AFS 评分均较术前降低，且经皮组明显低于口服组，差异有统计学意义 ($t = -16.43$, $P = 0.000$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后月经量比较

两组患者治疗后月经量明显增加，但组间比较，差异无统计学意义 ($t = 1.32$, $P = 0.241$)。

2.5 两组患者术后 1 年内妊娠率和流产率比较

术后随访 1 年，经皮组妊娠率 (21.10%) 和流产率 (7.34%) 与口服组 (23.08% 和 8.65%) 比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.12$, $P = 0.728$; $\chi^2 = 0.13$, $P = 0.724$)。见表 5。

2.6 两组患者用药后凝血功能和肝肾功能比较

用药后，两组患者凝血功能和肝肾功能比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of endometrial thickness before and after treatment between the two groups (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
经皮组 ($n = 109$)	4.35±0.79	7.39±1.27 [†]
口服组 ($n = 104$)	4.59±1.52	6.92±1.14 [†]
<i>t</i> 值	-1.46	2.84
<i>P</i> 值	0.151	0.005

注：†为与治疗前比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

表 4 两组患者治疗前后 AFS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of AFS score before and after treatment between the two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
经皮组 ($n = 109$)	5.33±1.34	3.25±0.34 [†]
口服组 ($n = 104$)	5.59±1.58	4.58±0.77 [†]
<i>t</i> 值	1.30	-16.43
<i>P</i> 值	0.196	0.000

注：†为与治疗前比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

表 5 两组患者术后 1 年内妊娠率和流产率比较 例 (%)
Table 5 Comparison of pregnancy rate and abortion rate in 1 year after operation between the two groups n (%)

组别	妊娠率	流产率
经皮组 ($n = 109$)	23(21.10)	8(7.34)
口服组 ($n = 104$)	24(23.08)	9(8.65)
χ^2 值	0.12	0.13
<i>P</i> 值	0.728	0.724

3 讨论

IUA的形成是由于手术或感染等因素导致的子宫内膜基底层损伤，子宫间质中纤维蛋白原渗出，从而引起IUA，其病因主要包括两个方面：妊娠因素和非妊娠因素^[5]。妊娠因素导致的粘连，90.5%发生在刮宫术后；非妊娠因素导致的粘连，又包括机械性损伤和感染等^[6]。目前，宫腔镜检查是确诊IUA的金标准，与放射学检查相比，它提供了一个实时的腔体视图，可以更精确地确定子宫内膜粘连的位置、范围、程度、形态特征以及子宫内膜的质量，同时可进行治疗。宫腔镜手术是治疗IUA的方法之一^[7]，但术后容易复发，尤其是中-重度IUA。因此，如何防止再次粘连，仍是需要继续探索的问题。

雌激素可以促进子宫内膜再生修复，促进子宫内膜生长与再生，有助于创面修复。TCRA后使用雌激素，加或者不加孕激素，均有助于减少粘连形成，降低复发概率。临床上常口服雌二醇或用防粘连膜等方法帮助子宫内膜生长发育，以防止术后宫腔再次粘连^[8]。由于中-重度IUA患者的内膜基底层被破坏，甚至被严重破坏，口服小剂量的雌激素效果差，且术后子宫内膜再生能力差，腺体再生能力低，需要口服大剂量雌激素才能防止再次粘连，从而促进子宫内膜生长发育^[9]。然而，口服大剂量雌激素药物，容易引起胃肠道不适，凝血功能异常，甚至增加心血管疾病和癌症等发病率。

本研究通过比较不同药物剂型和不同给药途径治疗后的外周血雌二醇浓度、子宫内膜厚度、AFS评分、月经量、妊娠率、流产率和生化指标等，探索经皮雌二醇凝胶在TCRA后的应用价值。治疗后，两组患者外周血雌二醇浓度、月经量、妊娠率、流产率、凝血功能和肝肾功能比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；经皮组子宫内膜厚度较口服组明显增加，AFS评分明显降低。将经皮雌二醇凝胶涂抹于皮肤，经皮肤吸收后，其生物利用度高达10%，明显高于口服组的3%~5%。中-重度IUA患者行TCRA后应用经皮雌二醇凝胶，较口服雌二醇剂量小，但疗效与较大剂量口服药物相当；减少口服用药可减轻副反应，没有肝脏首过效应，可以提高药物的利用率，并改善患者用药依从性^[10-11]。

雌二醇凝胶的主要成分为雌二醇，适应范围包

括：绝经期综合征（潮热、出汗、失眠和急躁等），各种原因所致的卵巢功能失调和雌激素水平下降。对于雌激素水平下降的妇女，雌二醇可预防尿钙丢失，保护骨量，减少骨质疏松，还可降低骨折率。雌二醇凝胶全身不良反应非常少见，但口服雌二醇有以下不良反应：①泌尿-生殖道：子宫纤维肉瘤增大，宫颈黏液过度产生；②胸部：乳房疼痛，乳房增大和乳汁分泌；③胃肠道：恶心；④中枢神经系统：偏头痛、头痛和情绪变化。药代动力学研究^[2]显示，雌二醇大面积应用于皮肤时，约10%经皮肤吸收入血，在皮肤表面积400~750 cm²范围上，每日用雌二醇2.5~5.0 g，约3~5 d血液中雌二醇水平逐渐增加并达到稳定，同时使血液中雌二醇和雌酮的绝对浓度相当，经皮途径给药避免了首过效应，不仅可以使雌二醇和雌酮维持生理比例，还可以减少对肝脏蛋白质生物合成的影响。

随着研究的深入，羊膜干细胞移植疗法在治疗子宫内膜损伤和预防宫内粘连方面取得了长足进步^[12-13]。有研究^[14]证实，宫腔镜下重度IUA松解后，采用羊膜干细胞移植，可有效减少粘连复发，明显增加月经量。但ZHENG等^[15]研究指出，羊膜干细胞移植仅增加月经量，没有改善其他指标。目前，干细胞疗法对肿瘤形成有无影响尚不清楚，干细胞储存和运输也受到限制^[16]。因此，IUA重在预防，建议无生育计划的育龄期女性严格避孕。

综上所述，中-重度IUA患者在TCRA后，使用经皮雌二醇凝胶治疗的临床疗效好，患者子宫内膜厚度和AFS评分均优于口服戊酸雌二醇，且不会导致凝血功能和肝肾功能异常，妊娠率和流产率与口服戊酸雌二醇相当，值得临床推广使用。但本研究为回顾性分析，样本量较小，其有效性还需进一步行多中心、大样本的随机对照试验来证实，以提供更有力的证据。

参 考 文 献：

- [1] LIU L, YANG H, GUO Y, et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study[J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(5): 1002-1010.
- [2] LIU A Z, ZHAO H G, GAO Y, et al. Effectiveness of estrogen treatment before transcervical resection of adhesions on moderate and severe uterine adhesion patients[J]. *Gynecol Endocrinol*,

- 2016, 32(9): 737-740.
- [3] 何萍, 池余刚, 周德平, 等. 经皮雌二醇凝胶与口服戊酸雌二醇在宫腔粘连电切术后临床疗效比较[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(11): 817-820.
- [4] HE P, CHI Y G, ZHOU D P, et al. Comparison of clinical efficacy between transdermal estradiol gel and oral estradiol valerate after intrauterine adhesion resection[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2018, 27(11): 817-820. Chinese
- [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.
- [4] SUN D H, HE Y L, ZHANG D M, et al. Predictive efficacy of different intrauterine adhesion (IUA) classification system on the prognosis of patients with IUA[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 42(5): 439-444. Chinese
- [5] SALAZAR C A, ISAACSON K, MORRIS S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(4): 249-256.
- [6] KHAN Z, GOLDBERG J M. Hysteroscopic management of Asherman's syndrome[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(2): 218-228.
- [7] BOSTEELS J, WEYERS S, D'HOOOGHE T M, et al. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11(11): CD011110.
- [8] ZHANG S S, XIA W T, XU J, et al. Three-dimensional structure micelles of heparin-poloxamer improve the therapeutic effect of 17 β -estradiol on endometrial regeneration for intrauterine adhesions in a rat model[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 5643-5657.
- [9] ZHANG Y, CHEN F, LI T C, et al. Effects of estradiol at different levels on rabbit endometrial repair after curettage[J]. J Reprod Med, 2017, 62(3-4): 138-146.
- [10] ZHOU Q, WU X, DAI X, et al. The different dosages of estrogen affect endometrial fibrosis and receptivity, but not SDF-1/CXCR4 axis in the treatment of intrauterine adhesions[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(1): 49-55.
- [11] ZHU R, GAN L, WANG S, et al. A cohort study comparing the severity and outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman syndrome after first- or second-trimester termination of pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 238: 49-53.
- [12] WANG X, BAO H, LIU X, et al. Effects of endometrial stem cell transplantation combined with estrogen in the repair of endometrial injury[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1115-1122.
- [13] GAN L, DUAN H, XU Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions[J]. Cytotherapy, 2017, 19(5): 603-616.
- [14] GAN L, DUAN H, SUN F Q, et al. Efficacy of freeze-dried amnion graft following hysteroscopic adhesiolysis of severe intrauterine adhesions[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 137(2): 116-122.
- [15] ZHENG F, ZHU B, LIU Y, et al. Meta-analysis of the use of amniotic membrane to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(2): 145-149.
- [16] LIU F, HU S, YANG H, et al. Hyaluronic acid hydrogel integrated with mesenchymal stem cell-secretome to treat endometrial injury in a rat model of Asherman's syndrome[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(14): e1900411.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

刘彬彬. 雌二醇凝胶在中-重度宫腔粘连电切术后的应用价值研究[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(4): 32-36.

LIU B B. Study on the application value of estradiol gel after transcervical resection of adhesion of moderate-severe intrauterine[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(4): 32-36. Chinese