

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.016

小剂量阿司匹林对于重度宫腔粘连电切术后子宫内膜的影响*

池余刚, 雷丽[△], 刘禄斌, 杨玫, 文亚玲, 何萍

(重庆市妇幼保健院妇科 400020)

[摘要] **目的** 探讨小剂量阿司匹林对于重度宫腔粘连电切术后子宫内膜的影响。**方法** 采用前瞻性随机双盲的方法, 将该院确诊为重度宫腔粘连并实施宫腔粘连电切术+宫腔球囊置入术后的患者 80 例随机分为 A、B、C、D 4 组, 每组 20 例。A 组: 补佳乐 3 mg, 3 次/日, 连续 1 个月; B 组: 补佳乐 3 mg, 3 次/日+阿司匹林 50 mg, 1 次/日, 连续 1 个月; C 组: 补佳乐 3 mg, 3 次/日+阿司匹林 75 mg, 1 次/日, 连续 1 个月; D 组: 补佳乐 3 mg, 3 次/日+阿司匹林 100 mg, 1 次/日, 连续 1 个月。观察 4 组患者排卵日子宫内膜厚度、子宫内膜类型、子宫动脉血流阻力指数(RI), 子宫动脉搏动指数(PI), 记录患者月经恢复情况, 术后 1 个月再次行宫腔镜检查宫腔形状疗效评定。**结果** (1) B、C、D 3 组患者排卵日子宫内膜厚度, A 型内膜所占比例均高于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), RI, PI 明显低于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (2) B、C、D 组月经量恢复满意, 与 A 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但 B、C、D 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$); (3) 术后 1 个月宫腔镜下检查 B、C、D 组宫腔形状恢复满意, 与 A 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但 B、C、D 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 小剂量阿司匹林联合补佳乐可以明显改善宫腔粘连电切术后子宫内膜的发育和恢复。

[关键词] 阿司匹林; 子宫内膜; 子宫动脉阻力指数; 子宫动脉搏动指数; 宫腔粘连**[中图分类号]** R713**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)28-3944-03**The effect of low-dose aspirin on endometrium after transcervical resection for severe intrauterine adhesions***Chi Yugang, Lei Li[△], Liu Lubin, Yang Mei, Wen Yaling, He Ping

(Department of Gynecology, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400020, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effect of low-dose aspirin on endometrium after transcervical resection for severe intrauterine. **Methods** Eighty women after transcervical resection and foley balloon for severe intrauterine adhesions were divided into 4 groups randomly. Twenty cases in each group. Group A: fill jiale 3 mg, 3 times/day, 1 consecutive month; Group B: fill jiale 3 mg, 3 times/day plus aspirin 50 mg, 1 time/day, 1 consecutive month; Group C: fill jiale 3 mg, 3 times/day, 75 mg of aspirin, 1 time/day, 1 consecutive month; Group D: fill jiale 3 mg, 3 times/day, 100 mg of aspirin, 1 time/day, 1 month in a row. Endometrial thickness, pattern of endometrium, the resistance index(RI) and pulsed index(PI) were observed and recorded the menstrual blood volume. The endometrial cavity were performed through hysteroscope after one month. **Results** First, all endometrial thickness in group B, C, D on HCG day were thicker than group A, there were significant difference($P < 0.05$); A-type endometrium rate of group B, C, D were higher than that of group A, however, RI and PI were lower than that of group A, there had significant difference compared with group A($P < 0.05$); Second, the menstrual blood volume have been great changed in group B, C, D, there had significant difference compared with group A($P < 0.05$), there were no significant changes between the three group($P > 0.05$); Third, the endometrial cavity in group B, C, D were recovery well($P < 0.05$), there were no significant changes between the three group($P > 0.05$). **Conclusion** low-dose aspirin combined fill jiale can significantly improve the growth of endometrial caused by intrauterine adhesions cutting and recovery.

[Key words] aspirin; endometrium; resistance index of uterine artery; pulsed index of uterine artery; intrauterine adhesions

国外报道重度宫腔粘连再次粘连率高达 2/3^[1], 近年来随着宫腔镜的发展和运用, 宫腔镜下诊断和分离宫腔粘连已经成为治疗这类疾病的金标准, 但术后新的粘连成为一个不容忽视的并发症。过去 10 年来临床和学术界更多关心的是宫腔解剖结构的恢复, 忽略了子宫内膜功能的恢复。宫腔粘连的治疗应该包括分离粘连、促进损伤子宫内膜的修复及预防分离后粘连重新形成 3 个重要步骤^[2]。但治疗后发生反复粘连的概率高, 如何预防促进术后子宫内膜修复降低宫腔再次粘连成为研究的热点及攻关的难点。本院近年来对于重度宫腔粘连电切术后采用口服小剂量阿司匹林联合补佳乐联合治疗, 对于术后改善子宫内膜的发育和恢复有较为明显的临床疗效, 现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 5 月至 2014 年 7 月收治的门诊宫腔镜确诊为宫腔重度粘连的育龄期妇女共 80 例, 80 例中因人流术后闭经 64 例, 月经量明显减少 16 例。入选病例按照欧洲宫腔镜协会的诊断分类方法与诊断标准^[3]分度, 依照诊疗顺序和患者知情同意逐次入组, 通过医院伦理委员会批准。平均年龄为(27.4±4.5)岁, 月经周期规则(26.2±3.5)d, 近 3 个月内未服用任何激素类药物, 排除其他内分泌疾病。80 例患者均由 1 名专业宫腔镜医师完成宫腔粘连电切术, 术后给予保留球囊 4~5 d, 囊液为 4 mL, 同时给予注射用头孢硫脒钠 2

g, 2 次/日, 静脉滴注。根据应用术后口服不同的药物分为补佳乐 3 mg, 3 次/日, 连续 1 个月(A 组); 补佳乐 3 mg, 3 次/日 + 阿司匹林 50 mg, 1 次/日, 连续 1 个月(B 组); 补佳乐 3 mg, 3 次/日 + 阿司匹林 75 mg, 1 次/日, 连续 1 个月(C 组); 补佳乐 3 mg, 3 次/日 + 阿司匹林 100 mg, 1 次/日, 连续 1 个月(D 组), 4 组患者在年龄、体质指数、月经周期等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 4 组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	月经周期(d)
A 组	25.7±3.9	21.3±1.6	27.1±3.4
B 组	26.4±4.5	22.1±1.4	26.8±3.9
C 组	27.7±3.3	22.0±1.7	26.5±4.0
D 组	27.5±3.2	21.8±2.0	25.7±3.2
F	1.26	0.89	0.55
P	0.295	0.451	0.652

1.2 观察指标及方法 4 组均于月经周期的第 8 天开始超声连续监测卵泡发育, 以超声图像显示成熟卵泡消失日作为排卵日。术后月经来潮后记录月经量恢复情况。术后口服药物 1 个月后停药, 下次月经来潮干净后 3~5 d, 禁同房, 再次宫腔镜检查, 宫腔形状疗效评定。观察指标: (1) 子宫内膜厚度和类型测定: 沿中间矢状面显示子宫剖面, 测定垂直于中线反射波的子宫前后肌层与内膜交界面的最大距离。内膜类型按 Ziegler 等^[4]提示方法将子宫内膜形态学分为 A 型、B 型和 C 型。(2) 子宫动脉血流阻力指数(RI)和子宫动脉搏动指数(PI)的测定^[5]: 在子宫颈内口水平(最大卵泡侧)纵向扫描, 显示子宫动脉, 彩色超声仪自动进行多普勒频谱的图像分析, 获得血流的 RI 和 PI。(3) 月经恢复疗效评定标准^[6]。治愈: 月经恢复正常; 好转: 较术前经量增多, 但未达正常水平; 无效: 月经与术前相比无明显改善。(4) 宫腔形状疗效评定标准^[7]。治愈: 宫腔形态正常, 宫腔镜下见双侧输卵管开口; 好转: 宫腔形态基本正常, 宫腔镜下未见一侧或双侧输卵管开放; 无效: 术后宫腔再粘连, 需行二次手术治疗。

1.3 统计学处理 采用 SAS9.13 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间均数比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 计数资料采用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组在排卵日子宫内膜厚度及子宫内膜类型比较 A 组子宫内膜厚度和 A 型子宫内膜所占比例显著低于 B、C、D 组 ($P < 0.05$), 但随着阿司匹林的剂量逐渐增加, B、C、D 组两两比较, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 4 组在排卵日子宫内膜厚度及子宫内膜类型比较($n=20$)

组别	子宫内膜厚度($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)	A 型子宫内膜所占比例数(n)
A 组	0.78±0.16	6
B 组	0.93±0.21	14 ^a
C 组	0.95±0.18	13 ^a
D 组	1.01±0.22	15 ^a

^a: $P < 0.05$, 与 A 组比较。

2.2 4 组在排卵日子宫动脉 RI 和 PI 比较 A 组在排卵日 RI

值和 PI 值显著高于 B、C、D 组。B、C、D 组两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 4 组在排卵日子宫动脉 RI 和 PI($n=20$)

组别	RI	PI
A 组	1.21±0.27	1.72±0.35
B 组	1.03±0.21	1.43±0.31
C 组	0.98±0.19	1.46±0.36
D 组	1.00±0.25	1.41±0.29

2.3 4 组术后月经量恢复情况及宫腔形态情况比较 A 组术后 1 个月后 8 例月经量基本恢复, 5 例月经量有好转; B 组 13 例月经量基本恢复, 5 例月经量有好转; C 组 12 例月经量基本恢复, 6 例月经量有好转; D 组 14 例月经量基本恢复, 3 例月经量有好转。A 组与 B、C、D 组之间比较, 月经量恢复情况差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 B、C、D 组两两比较, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对于宫腔形态恢复情况比较: A 组与 B、C、D 组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 B、C、D 组两两比较, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 4 组术后月经量恢复情况及宫腔形态情况($n=20$)

组别	月经量			宫腔形态		
	治愈	好转	无效	治愈	好转	无效
A 组	5	6	9	3	11	6
B 组	13	5	2	13	5	2 ^a
C 组	12	6	2	10	5	5 ^a
D 组	14	3	3	11	6	3 ^a

^a: $P < 0.05$, 与 A 组比较。

3 讨 论

小剂量阿司匹林改善子宫内膜发育的研究, 国外已有报道, 其作用得到了肯定^[8]。阿司匹林为乙酰水杨酸类药物, 作用于前列腺合成过程中的第 1 个合成酶——环氧化酶, 通过使脂肪环氧酶不可逆的乙酰化而失活, 从而抑制前列环素(PGI₂)和 TXA₂的合成。由于血小板环氧化酶对阿司匹林的敏感性高于血管内皮细胞环氧化酶, 小剂量阿司匹林能有限抑制血小板 TXA₂的合成而不影响血管壁 PGI₂的合成, 使 TXA₂/PGI₂平衡趋向于 PGI₂的占优势, 从而抑制血小板活性, 预防微血栓形成, 改善局部血循环^[9]。阿司匹林通过这种抗炎作用抑制了炎症介质引起的子宫, 卵巢血管收缩和血小板聚集, 改善局部血液供应^[10]。本研究采用小剂量(50~100 mg)阿司匹林联合补佳乐观察发现, 小剂量阿司匹林可以明显改善子宫内膜厚度, 增加 A 型子宫内膜所占比例, 但这种改变在研究剂量范围内不会随着阿司匹林的剂量增加而增加。子宫内膜厚度的变化及回声类型可反映子宫内膜的功能状态, 对预测子宫内膜容受性有较大意义, 当排卵日子宫内膜厚度大于 8 mm 时有较高的妊娠率。国外研究表明, A 型子宫内膜的着床率显著高于 B 型和 C 型^[11]。重度宫腔粘连术后创面大, 没有足够正常内膜覆盖, 同时子宫内膜受损后, 供应子宫内膜的动脉血管修复缺损, 导致雌激素应答不足, 术后宫腔内雌激素受体进一步减少^[12]。目前临床上重度宫腔粘连术后较为常见的治疗还是以外源性雌激素补充为主, 大剂量雌激素的连续使用一方面促进了子宫内膜的增生, 另一方面抑制了子宫内膜向分泌期的转化, 维持子宫内膜处于增殖期而保持雌激素受体的

高表达,从而达到促进子宫内膜生长、预防宫腔再粘连的发生,但重度宫腔粘连术后复发率高,预后仍然较差。

本研究发现,小剂量阿司匹林可以明显降低重度宫腔粘连术后子宫动脉血流阻力指数和子宫动脉搏动指数,从而使子宫血流增加。但随着阿司匹林的剂量由 50 mg 增加到 100 mg 时,手术前后两组之间两两比较,差异无统计学意义。为了安全性和有效性考虑,作者认为选择 75 mg 的剂量的阿司匹林对于改善子宫血流最为理想。花生四烯酸通过环氧合酶(COX)转化为 TXA₂,TXA₂/PGI₂ 平衡失调,TXA₂ 占优势,使血管收缩,加重血小板凝集,导致血栓形成。不同剂量的阿司匹林作用也有差异。小剂量阿司匹林(25~150 mg/d)选择性的作用于血小板,选择性抑制 COX-1。大剂量阿司匹林(>300 mg/d)对组织的作用无选择性,可以作用于血管,同时抑制 COX-2^[13]。因此阿司匹林的应用需考虑其负面影响。目前国内外小剂量阿司匹林已广泛应用于不育症及辅助生殖技术中^[14]。研究发现,反复辅助生殖失败患者其子宫内膜动脉血流阻力高,血流量低,采用小剂量阿司匹林后,辅助生殖妊娠并活产者比流产者的子宫内膜血流量大。阿司匹林可以降低 RI 和 PI,增加子宫血流灌注量^[15]。

术后子宫内膜影响中,小剂量阿司匹林在重度宫腔粘连术后可以明显增加月经量,改善子宫内膜的形态,但这种月经量的改善和子宫内膜形态的改变与阿司匹林的剂量没有相关性。郭玉琪等^[16]发现口服小剂量阿司匹林可以明显增加子宫内膜厚度,提高子宫内膜腺腔面积、腺腔周长、间质面积和腺/间比值,提示小剂量阿司匹林可能通过增加子宫血液供应而促使内膜发育和子宫内膜形态的恢复。但具体的机制还有待进一步研究,是否对于女性内分泌有影响目前还不明确。

小剂量阿司匹林对于重度宫腔粘连电切术后子宫内膜的影响的有效性本研究已做较为系统的评价,但对于是否有剂量依赖性,笔者认为可能存在以下因素:(1)本身小剂量阿司匹林对术后子宫内膜的影响不存在剂量依赖性;(2)样本量较少,每组 20 例,是否存在统计学误差,需进一步扩大样本量;(3)选择阿司匹林浓度梯度太窄(50~100 mg),需将浓度梯度进一步设置扩大。以上均是后期研究需注意的内容。

子宫低灌注可能是影响子宫内膜发育的原因之一,从而在形态学上表现为子宫内膜变薄,重度宫腔粘连术后容易再次粘连复发。小剂量阿司匹林可以明显降低子宫动脉阻力指数和搏动指数,从而增加子宫的血流灌注,改善子宫血液循环,调节重度子宫粘连分离术后子宫内膜形态和功能的恢复,值得临床推广。

参考文献

- [1] Amer MI, Abd-El-Maeboud KH, Abdelfatah I. Human amnion as a temporary biologic barrier after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: pilot study [J]. *Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(5): 605-611.
- [2] Tu CH, Yang XL, Qin XY, et al. Management of intrauterine adhesions: a novel intrauterine device [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(3): 394-396.
- [3] Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of se-

vere Asherman syndrome and amenorrhea [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 160-164.

- [4] Ziegler WF, Bernstein I, Badger G, et al. Regional hemodynamic adaptation during the menstrual cycle [J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94(5 Pt 1): 695-699.
- [5] 李春洋,程静,黄朝霞,等. 戊酸雌二醇与阿司匹林联合应用对诱发排卵周期子宫内膜发育及临床妊娠率的影响 [J]. *温州医学院学报*, 2007, 37(6): 556-558.
- [6] Roy KK, Baruah J, Sharma JB, et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Ashermans syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(2): 355.
- [7] 林金芳,冯缙冲,丁爱华. 实用妇科内镜学 [M]. 上海: 复旦大学出版社、上海医科大学出版社, 2001: 389-394.
- [8] Check JH. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options—part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011, 38(3): 197-200.
- [9] Kurilova LS, Krutetskaia ZI, Naumova AA, et al. The effect of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors on Ca²⁺-responses induced by glutoxim and molixan in macrophages [J]. *Tsitologiya*, 2014, 56(5): 353-360.
- [10] Waldenström U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(6): 1560-1564.
- [11] Mohamed Amer MI, Omar OH, El Sherbiny Hamed M, et al. Subendometrial blood flow changes by 3-dimensional power Doppler ultrasound after hysteroscopic lysis of severe intrauterine adhesions: preliminary study [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(3): 495-500.
- [12] Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(5): 555-569.
- [13] Patrono C, Garcia RL, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(8): 2373-2383.
- [14] Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014 (1): 393-399.
- [15] Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, et al. Preconceptional low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(6): 1480-1488.
- [16] 郭玉琪,刘义,丁玉莲,等. 小剂量阿司匹林对促排卵子宫内膜发育的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2002, 37(6): 369-370.