

宫腔粘连的发生机制及诊治现状

胡建国, 蔡留芸, 胡丽娜[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] 宫腔粘连是因多种原因导致子宫内膜基底层损伤, 子宫内膜发生粘连或纤维化, 导致宫腔部分或完全封闭。临床表现为月经量减少、闭经及不孕等症状, 严重影响育龄期女性生殖及身心健康。宫腔镜是目前诊断及治疗宫腔粘连的主要方法, 对轻度宫腔粘连治疗效果较好, 但中重度宫腔粘连术后再粘连发生率较高, 临床治疗较困难。本文从宫腔粘连的发生机制及目前的诊治现状进行阐述, 探寻宫腔粘连治疗的新思路。

[关键词] 宫腔粘连; 发病机制; 干细胞治疗

[中图分类号] R711.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)33-4208-03



胡丽娜

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是多种原因造成子宫内膜基底层受伤, 子宫内膜发生粘连或者纤维化, 导致宫腔部分或完全封闭。1894 年对 IUA 进行文献报道, 1948 年 ASHERMAN 对 IUA 进行详细描述, 并将其定义为“损伤性闭经”, 又称

Asherman 综合征。IUA 患者主要表现为月经量减少、闭经以及不孕等症状。目前我国 IUA 的发生率很高, 宫腔手术是 IUA 的主要原因, 文献报道人工流产术、刮宫术所致的 IUA 发生率高达 25%~30%^[1]。宫腔镜是诊断 IUA 的金标准^[2]。同时宫腔镜宫腔粘连分离术 (transcervical resection of adhesion, TCRA) 也是目前治疗 IUA 的最主要方法, 手术达到分离粘连, 恢复宫腔形态的目的, 但术后再粘连发生率很高, 尤其是重度 IUA 术后再粘连率高达 62.5%, 是临床棘手问题^[3]。本文就 IUA 的发病机制、诊治现状及干细胞治疗的最新进展进行综述。

1 IUA 病因和发病机制

引起子宫内膜损伤的因素可导致 IUA, 最常见的

是宫腔手术后 IUA。IUA 的发病机制尚不完全清楚, 目前认为多种因素共同参与和促进 IUA 形成。关于 IUA 的发病机制目前有几种观点。

1.1 纤维细胞增生活跃学说 该学说在 IUA 发病机制中占主导地位, IUA 的发生与纤维化相关因子比如转化生长因子 (transforming growth factor-1, TGF- β 1)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 以及细胞外基质降解相关的因子 [金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases 9, MMP-9)] 异常有密切关系。内膜损伤时, TGF- β 1 对成纤维细胞和炎性细胞有趋化作用, 刺激胶原蛋白和纤连蛋白合成增加, 并抑制 MMP 的活性而抑制细胞外基质的降解, 造成细胞外基质的异常聚集沉积, 最终导致内膜纤维化形成^[4]。

1.2 神经反射学说 宫颈处有特殊神经细胞分布, 宫腔手术或刮宫可引起神经痉挛。若痉挛持续存在, 可导致损伤的内膜裸露形成粘连, 并引起宫腔积血、月经量减少及闭经等症状, 还可使子宫内膜降低对卵巢激素的反应^[5]。

1.3 内膜干细胞学说 随着子宫内膜干细胞的发现, 有学者提出 IUA 可能与干细胞损伤或缺失有关。子宫内膜再生修复与内膜干细胞密切相关, 内膜损伤导致内膜干细胞减少或功能受损伤, 子宫内膜无法完全再生, 导致内膜瘢痕修复, 最终导致 IUA^[3,6]。干细胞理论为 IUA 治疗提供新思路, 突破传统治疗方法

作者简介: 胡丽娜 (1959—), 重庆医科大学附属第二医院主任医师、教授、博士生导师, 妇产科主任、教研室主任, 享受国务院政府特殊津贴专家、巴渝学者特聘教授, 任中国优生科学协会女性生殖专委会副主任委员、中国性学会性医学专委会副主任委员、中华医学会妇产科学分会委员、中国医师协会妇产科医师分会常务委员、重庆市医学会妇产科学专委会主任委员, 曾任《实用妇产科杂志》主编。获全国卫生系统先进工作者、全国妇幼健康技能竞赛个人特殊贡献奖、四川省政府科技成果三等奖、重庆市高等教育教学成果奖等荣誉。从事妇产科临床、科研、教学、管理工作 30 余年, 对妇产科常见病疑难病诊治有精湛技艺和独到的见地, 具有坚实的基础理论知识和丰富的临床经验。主持国际合作、国家级、省部级课题近 30 项; 发表学术论文 300 余篇, 其中 SCI 48 篇, 最高 IF 达 11.753 分; 获国家专利 4 项; 主持及参加国家药监局新药临床试验 40 余项。主编国家级教材及专著 8 本、副主编 2 本、参编 13 本, 所编写的《胡丽娜图解青少年健康》系列科普图书, 获评“2016 年十大健康图书”。
作者简介: 胡建国 (1985—), 博士, 主治医师, 主要从事宫颈粘连、卵巢瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: cqhulina@126.com。

的局限,具有重要价值。

总之,IUA 的发生不是单一因素引起的,涉及许多因素共同作用的结果。目前 IUA 的发病机制还有许多问题需要进一步深入研究。随着发病机制的进一步明确,针对病因的精准治疗将可能成为现实。

2 IUA 诊断及分度

IUA 患者一般因月经量减少、不孕或流产就诊。子宫内膜受损伤,内膜面积缩小,内膜血流灌注量降低。月经量与 IUA 程度相关,IUA 越严重,月经量减少越明显,甚至部分患者出现闭经症状。IUA 造成内膜纤维化及内膜血供减少,导致内膜容受性降低,进而影响胚胎着床,从而导致不孕或流产。有研究报道,4%~6%的不孕症患者合并有 IUA,而 IUA 患者中半数以上患者合并不孕。

宫腔镜是目前诊断 IUA 的首选方法,可以直视下观察宫腔形态,对粘连部位、程度和范围进行评估。经阴道超声检查尤其是三维宫腔容积成像对诊断 IUA 的价值日益受到重视。此外,子宫输卵管造影、磁共振检查等也对 IUA 诊断也具有一定价值。

IUA 的严重程度与治疗效果和预后密切相关,因此对 IUA 进行诊断分级非常重要。目前国际上有多种分级评分标准,每种评分标准都存在一些不足,故目前无统一国际分级评分标准。参照欧洲妇科内镜学会和美国生育学会的评分标准,2015 年中华医学会提出中国 IUA 评分标准^[2],对粘连范围、粘连性质、输卵管开口状态、子宫内膜厚度、月经状态、既往妊娠史、既往刮宫史 7 项指标进行评分,根据评分结果分为轻、中、重度粘连(轻度 0~8 分,中度 9~18 分,重度 19~28 分)。

3 IUA 治疗现状

TCRA 是目前 IUA 的标准手术方法,直视下分离和切除瘢痕组织,恢复宫腔形态,保护残留子宫内膜。但目前术后再粘连的发生率高,尤其对于中重度粘连的患者,术后再粘连率高达 62.5%^[3]。

防止 TCRA 术后再粘连是保证治疗效果的关键,目前国内外学者在 TCRA 术后会辅以预防再粘连的措施,比如宫内放置节育器、支撑球囊或者防粘剂、防黏膜,起到屏障作用,减少术后子宫壁贴合引起的组织之间纤维形成。以上方法可一定程度上降低术后再粘连率。

促进子宫内膜再生长也是 TCRA 术后的重点。目前多采用雌激素治疗,促进残留子宫内膜增殖。但雌激素在种类选择、使用剂量、应用时间等方面尚缺乏统一标准,多为临床医生根据患者情况结合自身经

验用药。对于重度 IUA,残留内膜极少或对雌激素不敏感的患者,雌激素很难达到理想治疗效果。因此,目前新的治疗方法(如干细胞移植)被逐渐关注。

4 IUA 治疗新思路——干细胞治疗

干细胞是具有自我更新及多向分化潜能的细胞,目前临床上干细胞已经应用于血液系统疾病和恶性肿瘤的治疗。人子宫内膜干细胞(human endometrial stem cells,hEDSCs)、骨髓干细胞、脂肪干细胞以及胚胎干细胞均有促进内膜再生的研究报道。

子宫内膜具有高度增殖活性和周期性更新能力,提示子宫内膜中可能存在子宫内膜干细胞(endometrial stem cells,EDSCs),驱动内膜修复和重建。多项研究结果已证实 EDSCs 的存在,并分离和培养出 EDSCs^[7-8],成功诱导其分化为平滑肌细胞、脂肪细胞、成骨细胞和成纤维细胞^[9]。SHOAE-HASSANI 等^[8]应用 EDSCs 成功分化成平滑肌细胞,用于膀胱重建。SHAMOSI 等^[7]应用明胶/壳聚糖/生物活性玻璃纳米粒(gel/CS/BGNPs)支架,在血管生成因子作用下诱导 EDSCs 向内皮细胞分化。NAGORI 等^[10]应用 EDSCs 成功治疗 1 例重度 IUA 患者,术后改善子宫内膜容受性,通过辅助生殖技术成功妊娠。多项研究均展现出 EDSCs 有良好的临床应用前景。

骨髓干细胞(bone mesenchymal stem cells,BMSCs)也具有促进子宫内膜再生功能。CERVELLO 等^[11]于 2012 年报道接受骨髓移植后的女患者子宫内膜中发现男性 XY 供体细胞的存在。MINTS 等^[12]报道骨髓移植后的女患者剖宫产后的子宫内膜血管内皮细胞中有 14%的细胞为骨髓供者来源,1 年后再行内膜活检时,有 10%的血管内皮细胞为骨髓供者来源,提示 BMSCs 是诱导子宫内膜细胞再生的有限来源,而不是子宫内膜干细胞的循环来源。

胚胎干细胞(embryonic stem cells,ESC)具有向各种组织和器官分化的能力,在再生医学领域具有广阔前景。多项实验证实,在特定的培养条件下,ESC 可衍生出不同的组织细胞膜。有学者在内膜间质细胞诱导下将人 ESC 成功分化成子宫内膜样细胞,移植入子宫角部重度损伤的大鼠体内,成功恢复大鼠子宫结构和功能^[13]。YE 等^[14]通过小鼠子宫间充质细胞诱导 ESC 分化成女性生殖道上皮。当然 ESC 应用过程中存在一定问题,比如伦理学问题,比如 ESC 衍生物中未分化的 ESC 有向肿瘤细胞分化的潜能等。

多功能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPS)是在转录因子介导下使细胞重新回到多功能状态,该研究发现获得了 2012 年诺贝尔生理医学奖。

多功能干细胞与 ESC 极为相似,具有自我更新和多向分化能力。多功能干细胞可以从患者自身获取特定细胞,经过重新编程获得。避免了 ESC 在伦理学及免疫排斥等问题,具有更大的研究价值。

总之,干细胞治疗 IUA 具有广阔研究前景和临床意义,为重度 IUA 患者治疗带来新希望。目前干细胞治疗 IUA 尚处于初级阶段,需要更多更深入的基础和临床研究来验证干细胞治疗的安全性、有效性和可行性。

5 小 结

IUA 严重影响女性生殖与身心健康,目前部分中重度 IUA 治疗棘手,TCRA 术后再粘连率较高,有待更有效的防粘连措施。干细胞治疗 IUA 具有广阔前景和重要意义,其安全性、有效性及可行性需要更深入研究。IUA 中内膜再生的病理生理机制需要进一步深入研究,可更好地指导 IUA 的精准化治疗。此外要加强预防措施,减少 IUA 的发生。鉴于 IUA 在我国多发于人工流产后刮宫后,所以要做好避孕措施,减少人工流产手术。

参考文献

[1] REIN DT, SCHMIDT T, HESS A P, et al. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011, 18(6): 774-778.

[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(2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.

[3] YU D, WONG Y M, CHEONG Y, et al. Asherman syndrome—one century later[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(4): 759-779.

[4] PRIANISHNIKOV V A. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium[J]. *Contraception*, 1978, 18(3): 213-223.

[5] ASHERMAN J G. Amenorrhoea traumatica (atretica)

[J]. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 1948, 55(1): 23-30.

[6] GARGETT C E, YE L. Endometrial Reconstruction from stem cells[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 11-20.

[7] SHAMOSI A, MEHRABANI D, AZAMI M, et al. Differentiation of human endometrial stem cells into endothelial-like cells on gelatin/chitosan/bioglass nanofibrous scaffolds[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(1): 163-173.

[8] SHOAE-HASSANI A, SHARIF S, SEIFALIAN A M, et al. Endometrial stem cell differentiation into smooth muscle cell: a novel approach for bladder tissue engineering in women[J]. *BJU Int*, 2013, 112(6): 854-863.

[9] CHAN R W, GARGETT C E. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(6): 1529-1538.

[10] NAGORI C B, PANCHAL S Y, PATEL H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011, 4(1): 43-48.

[11] CERVELLO I, GIL-SANCHIS C, MAS A, et al. Bone marrow-derived cells from male donors do not contribute to the endometrial side population of the recipient[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30260.

[12] MINTS M, JANSSON M, SADEGHI B, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(1): 139-143.

[13] SONG T, ZHAO X, SUN H, et al. Regeneration of uterine horns in rats using collagen scaffolds loaded with human embryonic stem cell-derived endometrium-like cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(1/2): 353-361.

[14] YE L, MAYBERRY R, LO CY, et al. Generation of human female reproductive tract epithelium from human embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21136.

(收稿日期:2018-09-18 修回日期:2018-10-16)