

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211116.1916.008.html\(2021-11-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211116.1916.008.html(2021-11-17))

## 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\*

贺俊霞,马瑞芬,甘丰妹

(浙江省嘉兴市中医医院妇科 314000)

**[摘要]** **目的** 研究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、性激素水平的影响。

**方法** 选取2018年1月至2020年12月该院就诊的98例宫腔粘连分离术患者为研究对象,根据不同治疗手段分为戊酸雌二醇组(53例)和联合组(45例),戊酸雌二醇组给予戊酸雌二醇治疗,联合组在戊酸雌二醇组基础上给予低分子肝素皮下注射治疗。比较两组治疗前、治疗后3个月子宫恢复相关指标及黄体生成素(LH)、雌二醇、孕酮、促卵泡生成素(FSH)水平,统计两组妊娠成功情况。**结果** 与治疗前比较,两组治疗后子宫内膜厚度、子宫体积变大,雌二醇、孕酮水平升高,LH水平降低( $P<0.05$ )。与戊酸雌二醇组比较,联合组治疗后子宫内膜厚度、子宫体积更大,雌二醇、孕酮水平及宫腔恢复有效率更高,LH水平更低( $P<0.05$ )。两组随访15个月,联合组妊娠成功率更高,妊娠失败率更低( $P<0.05$ )。**结论** 低分子肝素联合戊酸雌二醇对能促进宫腔粘连分离术患者子宫恢复,改善性激素水平。

**[关键词]** 肝素;戊酸雌二醇;宫腔粘连;性激素;子宫恢复

**[中图法分类号]** R711.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0830-04

## Effect of low molecular heparin combined with estradiol valerate on uterine recovery and sex hormones in patients undergoing uterine adhesion separation\*

HE Junxia, MA Ruifen, GAN Fengmei

(Department of Gynecology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effects of low molecular heparin combined with estradiol valerate on uterine recovery and sex hormone levels in patients undergoing a separation of uterine adhesions. **Methods** A total of 98 patients who attended the hospital for uterine adhesion separation from January 2018 to December 2020 were selected for the study. According to different treatments, the patients were divided into the estradiol valerate group (53 cases) and the combined group (45 cases). The estradiol valerate group was given estradiol valerate treatment while the combined group was given low molecular heparin subcutaneous injection treatment on the basis of the estradiol valerate group. The two groups were compared in terms of uterine recovery-related indicators and levels of luteinizing hormone (LH), estradiol, progesterone and follicle-stimulating hormone (FSH) before and three months after treatment, and the success of pregnancy in the two groups was counted. **Results** Compared with those of the pre-treatment group, the endometrial thickness and uterine volume became larger, estradiol and P levels increased and LH levels decreased in both groups after treatment ( $P<0.05$ ). Compared to those of the estradiol valerate group, the combined group had the greater endometrial thickness and uterine volume, higher estradiol and progesterone levels and more efficient uterine recovery, and lower LH levels after treatment ( $P<0.05$ ). Two groups were followed up for 15 months. The combined group had a higher success rate of pregnancy and a lower failure rate of pregnancy ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of low molecular heparin and estradiol valerate can promote uterine recovery and improve sex hormone levels in patients undergoing uterine adhesion separation.

**[Key words]** heparin; estradiol valerate; intrauterine adhesions; sex hormones; uterine recovery

多次人工流产、取环等宫腔手术会导致宫颈粘连,是造成月经量少、不孕的主要原因,近年来,我国宫腔粘连患者人数不断增加<sup>[1-2]</sup>。目前临床中常采用宫腔镜电切术治疗宫腔粘连,但患者预后差,影响患者术后妊娠结局状况<sup>[3]</sup>。宫腔粘连患者进行宫腔镜手术后,服用雌激素会降低患者再次发生宫颈粘连的风险<sup>[4]</sup>。低分子肝素主要作用对人滋养细胞有明显的调节作用,促进子宫内膜容受性改善,在生殖领域研究越来越广<sup>[5]</sup>。目前临床中缺少低分子肝素联合戊酸雌二醇对宫腔粘连分离术患者相关研究,因此,本文旨在研究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、性激素水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月本院就诊的 98 例宫腔粘连分离术患者为研究对象。纳入标准:(1)均进行宫腔镜检查确诊;(2)均行宫腔粘连分离术;(3)有生育要求;(4)子宫形态正常。排除标准:(1)先天性子宫畸形;(2)合并恶性肿瘤;(3)不孕;(4)合并内分泌疾病;(5)精神异常;(6)过敏体质;(7)宫颈瘢痕。98 例患者年龄 24~32 岁,病程 3~24 个月,根据不同治疗手段分为戊酸雌二醇组(53 例)和联合组(45 例)。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。所有患者及其家属均知情并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较

项目	戊酸雌二醇组 (n=53)	联合组 (n=45)	t/ $\chi^2$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	26.66 $\pm$ 4.40	26.60 $\pm$ 4.45	0.067	0.947
病程( $\bar{x} \pm s$ , 月)	12.83 $\pm$ 9.30	12.86 $\pm$ 9.33	0.016	0.987
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.10 $\pm$ 1.44	21.78 $\pm$ 1.45	1.093	0.277
月经周期( $\bar{x} \pm s$ , 次)	25.09 $\pm$ 3.34	25.88 $\pm$ 3.46	1.148	0.254
宫腔粘连程度 [n (%)]			0.584	0.747
轻度	22(41.51)	20(44.44)		
中度	19(35.85)	17(37.78)		
重度	13(24.53)	8(17.78)		
术前 ASF 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	10.22 $\pm$ 0.85	10.43 $\pm$ 0.80	1.252	0.214

ASF:美国生殖协会粘连分级。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

两组先进行宫腔镜检查,明确宫腔粘连的部位、范围、性质、程度,进行初次评估。宫腔镜粘连分离术操作均由本院经验丰富、操作熟练且工作年限 10 年

以上的主治医生操作完成。手术步骤:月经排净 1 周,术前 12 h 将 0.2 mg 米索前列醇(华润紫竹药业有限公司,批准文号:国药准字 H20000668)置于患者阴道后穹窿,有助于宫颈软化。患者全身麻醉后,通过宫腔镜引导,将粘连的宫腔使用电切环分离,患者输卵管开口打开,宫腔形态恢复后手术完成。戊酸雌二醇组给予戊酸雌二醇(拜耳医药保健有限公司广州分公司,批准文号:国药准字 J20171038)治疗,每次 10 mg,每天 1 次。联合组在戊酸雌二醇组基础上给予低分子肝素(低分子肝素注射液,意大利阿尔法韦士曼制药厂,产品编号:371220)治疗,皮下注射剂量为每次 3 200 IU,每天 1 次。两组均连续治疗 3 个月。

### 1.2.2 子宫恢复相关指标统计

采用宫腔镜(上海涵飞医疗器械有限公司,型号:TR3000C)检查两组治疗前、治疗后 3 个月子宫内膜厚度、子宫体积。宫腔恢复效果评估标准如下<sup>[6-7]</sup>,治愈:患者治疗后 3 个月,宫腔镜检查其宫腔正常,双侧输卵管开口。好转:患者治疗后 3 个月,宫腔镜检查其宫腔基本恢复,一侧输卵管隐约开口。无效:患者治疗后 3 个月,宫腔镜检查宫腔粘连复发,输卵管未开口。恢复有效率=治愈率+好转率。

### 1.2.3 性激素相关指标检测

采集两组治疗前、治疗后 3 个月肘部静脉血 3 mL,2 000 r/min 离心处理 5 min(离心半径为 13.5 cm),-20 °C 保持。采用 ELISA 检测:将提前稀释好的血液标本 100  $\mu$ L 加入相应的微孔板反应孔中,第 1 孔只加样品稀释液为零孔,混合均匀,在 37 °C 下处理 90 min,甩去孔内液体,吸干水分;将提前制备的抗体滴加 0.1 mL 于每个孔内,在 37 °C 下处理 60 min,空白孔不加底物四甲基联苯胺(TMS);甩去孔内液体,每孔加满 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液,浸泡 1~2 min,甩去孔内液体,吸干水分;每孔滴加 90  $\mu$ L TMS 反应,避光 20 min;再次滴加 90  $\mu$ L TMS 终止反应。在波长 450 nm 处分析黄体生成素(LH)、雌二醇、孕酮、促卵泡生成素(FSH)水平。

### 1.2.4 再生育能力统计

两组均随访 15 个月,统计妊娠成功率、妊娠失败率。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两两比较采用  $t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后子宫恢复相关指标比较

两组治疗后子宫内膜厚度、子宫体积大于治疗前,且联合组治疗后子宫内膜厚度、子宫体积更大,宫

腔恢复有效率更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2、3。

表 2 两组治疗前后子宫恢复相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	戊酸雌二醇组 ( $n=53$ )	联合组 ( $n=45$ )	$t$	$P$
子宫内膜厚度(mm)				
治疗前	5.33±0.73	5.40±0.69	0.485	0.629
治疗后	6.12±1.24	6.98±1.55	3.051	0.003
子宫体积(mL)				
治疗前	26.85±4.55	27.02±5.01	0.176	0.861
治疗后	35.52±3.98	39.96±4.20	5.365	0.001

表 3 两组治疗后宫腔恢复效果比较[ $n(\%)$ ]

组别	$n$	治愈	好转	无效	恢复有效率
戊酸雌二醇组	53	20(37.73)	23(43.40)	10(18.87)	43(81.13)
联合组	45	23(51.11)	20(44.44)	2(4.44)	43(95.56)

## 2.2 两组治疗前后性激素水平比较

与治疗前比较,两组治疗后雌二醇、孕酮水平升高,LH 水平降低( $P < 0.05$ )。与戊酸雌二醇组比较,联合组治疗后雌二醇、孕酮水平升高,LH 水平降低( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组治疗前后性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	戊酸雌二醇组 ( $n=53$ )	联合组 ( $n=45$ )	$t$	$P$
FSH(IU/L)				
治疗前	8.85±1.55	9.02±1.12	0.612	0.542
治疗后	8.53±1.52	8.96±1.38	1.455	0.149
LH(IU/L)				
治疗前	15.25±2.14	14.96±2.23	0.656	0.514
治疗后	9.35±1.62	8.20±1.55	3.572	0.001
雌二醇(ng/L)				
治疗前	47.86±8.45	46.98±8.29	0.518	0.605
治疗后	121.15±36.66	160.22±41.15	4.970	0.001
孕酮( $\mu\text{g/L}$ )				
治疗前	2.40±0.80	2.35±0.84	0.301	0.764
治疗后	7.85±2.22	8.85±2.06	2.297	0.024

## 2.3 两组再生育能力比较

两组均随访 15 个月,联合组妊娠成功率更高,妊娠失败率更低( $\chi^2=4.178, P=0.041$ ),见表 5。

表 5 两组再生育能力比较[ $n(\%)$ ]

组别	$n$	妊娠成功率	妊娠失败率
戊酸雌二醇组	53	22(41.51)	31(58.49)
联合组	45	28(62.22)	17(37.78)

## 3 讨论

宫腔镜宫腔粘连电切术治疗后会降低患者机体中成纤维细胞溶解酶活性,手术创面修复会引起炎性细胞渗出,宫腔中肉芽组织大量产生,导致宫腔粘连复发<sup>[8]</sup>。因此,临床中防止宫腔粘连患者复发至关重要。

已经有研究证实,患者进行宫腔镜宫腔粘连电切术治疗后 1 年内妊娠率较高,1 年后患者妊娠率逐年下降,主要是因为子宫低灌注会对患者子宫内膜发育产生影响,导致患者子宫内膜变薄,从而导致再次粘连<sup>[9-10]</sup>。李长喜等<sup>[11]</sup>研究指出,在选取的 256 例患者中经过宫腔镜宫腔粘连电切术治疗后给予宫内节育器、雌激素周期治疗,能有效降低患者子宫粘连复发,且患者获得妊娠率占 41.41%。在宫腔镜宫腔粘连电切术后患者均口服戊酸雌二醇降低其子宫粘连复发,但服用剂量未明确。已有研究显示,宫腔镜宫腔粘连电切术后服用 10 或 3 mg/d 戊酸雌二醇,结果证实 10 mg/d 戊酸雌二醇对患者宫腔形态、月经改善更好,子宫粘连复发更低<sup>[12]</sup>。因此,本文研究 10 mg/d 戊酸雌二醇对患者的干预效果。低分子肝素在产科应用越来越广泛,不仅能避免患者不良妊娠结局发生,还能降低患者静脉血栓形成。张欣等<sup>[13]</sup>研究指出,低分子肝素在反复种植失败患者改善助孕结局方面作用效果较为理想。曹向一<sup>[14]</sup>认为,在血栓形成自然流产患者服用低分子肝素治疗,患者活产率明显提高。

子宫内膜厚度体现了患者子宫内膜功能,在评价患者子宫内膜容受性方面发挥着重要作用,临床中常以排卵日子宫内膜厚度为评估患者子宫内膜的指标,当排卵日子宫内膜厚度  $> 8$  mm,妊娠率会明显升高<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,低分子肝素联合戊酸雌二醇能改善患者子宫形态及子宫内膜容受性。文壹等<sup>[17]</sup>研究也证实,低分子肝素对肝素结合表皮生长因子、催乳素、胰岛素样生长因子有一定的调节作用,有助于子宫内膜细胞增殖,参与滋养细胞侵袭过程,对子宫内膜血供有明显的改善作用,进一步提高患者子宫内膜容受性。本研究也显示低分子肝素联合戊酸雌二醇能提高患者宫腔恢复有效率,有助于患者子宫恢复。

雌二醇会对子宫内膜产生一定的刺激作用,促进子宫内膜增生增厚,有助于受孕。未受孕时,增生子宫内膜会自然脱落产生月经,机体雌激素水平下降会引起子宫内膜增生抑制,月经量减少,严重的会闭经,影响受孕<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,低分子肝素联合戊酸雌二醇能调节宫腔粘连分离术患者的性激素水平,有助于患者受孕。分析原因考虑,低分子肝素联合戊酸雌二醇治疗后,患者绒毛膜滋养细胞 DNA 扩增提高,增加局部血流灌注,促进细胞增殖,改善子宫内膜局

部环境,从而改善患者机体中性激素水平,有助于胚胎着床<sup>[19]</sup>。本研究证实,低分子肝素联合戊酸雌二醇能提高宫腔粘连分离术患者妊娠成功率,从而提高患者再生育能力。文壹等<sup>[20]</sup>研究证实,低分子肝素联合宫腔关注自体外周血单个核细胞对宫腔粘连分离术患者有明显的助孕效果,改善患者助孕结局,与本研究结果一致。

综上所述,低分子肝素联合戊酸雌二醇能改善宫腔粘连分离术患者术后子宫内腔容受性、子宫形态及性激素水平,提高患者妊娠成功率和再生育能力,值得临床推广应用。本研究的局限性主要为未对低分子肝素联合戊酸雌二醇治疗的不良反应进行研究,安全性尚待进一步证实。

### 参考文献

- [1] 李海霞,程艳芬,夏利花. 宫腔镜下宫腔粘连松解手术治疗宫腔粘连的效果及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(2):465-467.
- [2] 夏智勇,兰李,冉伟,等. 宫腔内尿管留置辅助宫腔镜下宫腔粘连分离术治疗宫腔粘连临床效果观察[J]. 临床军医杂志,2021,49(3):276-278.
- [3] 杨娟,徐伏兰,王军. 宫腔粘连分离术后辅助不同方案的治疗效果及术后妊娠[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(3):474-477.
- [4] 张船华,王家建. 宫腔镜粘连松解术后不同剂量雌激素对子宫粘连复发的影响[J]. 中国妇幼保健,2020,35(6):983-985.
- [5] 刘晔,付婷婷,邹存华,等. 氯米芬联合低分子肝素钙治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4):438-441.
- [6] 黄丽娜,何秀珍. 经阴道三维超声检查对宫腔粘连的诊断价值及漏诊原因分析[J]. 陕西医学杂志,2021,50(4):421-424.
- [7] 文燕青,池余刚,刘禄斌,等. 小剂量阿司匹林对重度宫腔粘连术后子宫内腔容受性及妊娠结局的影响[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(4):449-452.
- [8] CAPMAS P, MIHALACHE A, DUMINIL L, et al. Intrauterine adhesions; what is the pregnancy rate after hysteroscopic management? [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020, 49(7):101797.
- [9] MO X, QIN G, ZHOU Z, et al. Assessment of risk factors of intrauterine adhesions in patients with induced abortion and the curative effect of hysteroscopic surgery[J]. J Invest Surg, 2019, 32(1):85-89.
- [10] LEE D Y, LEE S R, KIM S K, et al. A new thermo-responsive hyaluronic acid sol-gel to prevent intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a randomized, non-inferiority trial[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(10):868-874.
- [11] 李长喜,曹毅,刘玮楚,等. 再生育因素对宫腔粘连术后妊娠率的影响研究[J]. 现代医药卫生, 2019,35(12):1815-1817.
- [12] 赵晓丽,俞琳,周晓丽,等. 宫腔粘连分离术中放置宫内节育器联合雌激素治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(3):470-473.
- [13] 张欣,王琇,张丽. 低分子肝素对反复种植失败合并易栓症患者妊娠结局的影响观察[J]. 中国药师,2020,23(9):1792-1794.
- [14] 曹向一. 低分子肝素在生殖领域的临床应用[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(8):584-587.
- [15] 林一禾. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后不同剂量雌激素治疗对子宫内腔容受性的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(12):1987-1990.
- [16] 余彩茶,水旭娟,焦岩,等. 实时剪切波弹性成像在评估子宫内腔容受性中的初步应用[J]. 中国全科医学,2020,23(21):2678-2681.
- [17] 文壹,毛增辉,周丽媛,等. 生长激素联合低分子肝素在反复种植失败患者冻胚周期中的应用价值[J]. 医学临床研究,2020,17(11):1608-1611.
- [18] 刘艳君,卜晓萌,张巧利,等. IGF-1受体和雌激素受体在胚胎移植失败患者子宫内腔中的表达及其与子宫内腔容受性的关系[J]. 安徽医学, 2020,41(6):632-636.
- [19] 李少琼,陈幼花. 低分子肝素联合丙种球蛋白对复发性流产的保胎效果观察及对激素水平的影响[J]. 四川医学,2019,40(2):187-190.
- [20] 文壹,毛增辉,唐君,等. 宫腔灌注自体PBMCs结合低分子肝素助孕治疗宫腔粘连分离术后患者的临床疗效[J]. 中国医师杂志,2020,22(6):861-865.