

子宫内膜修复与女性生育力保护的研究进展

姚锦¹, 单莉², 谭心雨¹

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院妇科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月8日

摘要

随着女性生育年龄的后移, 我国人工流产术面临人群总数高、年轻, 未婚未育比例高及重复流产率高等特点, 宫腔操作若无手术并发症的发生, 则对女性后续的育力影响较小, 但反复多次宫腔操作、术中术后发生手术并发症, 则可能造成子宫内膜损伤、子宫内环境、女性激素分泌及子宫内膜容受性的改变, 从而对女性的后续生育能力造成不可估量的损伤。因此重视子宫内膜修复、维持子宫内环境稳定和提高了子宫内膜容受性, 继而对保护女性生育力有着重要的临床意义。

关键词

子宫内膜修复, 女性生育力保护

Research Progress of Endometrial Repair and Female Fertility Protection

Jin Yao¹, Li Shan², Xinyu Tan¹

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Gynecology Department, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 6th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 8th, 2023

Abstract

As the female reproductive age backward, artificial abortion faces high total number, high young and unmarried proportion, and high repeated abortion rate characteristics, if there is no surgical complication of uterine surgery, it will have little impact on the subsequent fertility of women, but repeated intrauterine operation, intraoperative surgery, postoperative surgical complications may cause endometrial damage, uterine environment, female hormone secretion and endometrial tolerance change, thus subsequent female fertility cause immeasurable damage. Therefore, it is of

great clinical significance to pay attention to endometrial repair, maintain the stable uterine environment and improve endometrial receptivity, and then to protect female fertility.

Keywords

Endometrial Repair, Female Fertility Protection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

女性生育力是指女性产生卵母细胞、卵细胞并孕育胎儿的能力，与性激素和子宫内环境密切相关[1][2]。子宫内膜容受性是指子宫内膜允许囊胚种植并侵入子宫内膜间质及血管的能力[3]。子宫内膜的损伤会影响子宫内环境、女性激素分泌及子宫内膜容受性的改变，从而影响女性孕育胎儿的能力导致怀孕困难甚至不孕。

2. 子宫内膜损伤的常见原因

子宫内膜损伤是妇产科疾病发展的常见病理过程，人工流产、频繁的宫腔手术操作史、急慢性炎症及内分泌干扰化学物等因素均有可对子宫内膜造成损伤。

2.1. 宫腔操作及宫腔粘连

宫腔粘连是由于各种原因所致的子宫内膜基底层损伤，特别是基底层和浅肌层的大面积损伤，从而导致子宫内膜细胞的异常增殖分化，进一步导致子宫内膜再生修复障碍，从而导致宫腔纤维结缔组织增生与瘢痕形成[4]，发生宫腔粘连，从而影响受精卵或胚胎的着床或植入。据统计 90%以上的子宫内膜损伤性疾病和妊娠期宫腔操作手术史具有相关性，近年来人工流产率的不断升高，越来越多的年轻女性选择在早孕期进行人工流产进行终止妊娠，有研究表明进行 2 次及以上刮宫术者相较于进行 1 次刮宫术者发生宫腔粘连的风险增加了 2 倍[5]。反复多次的宫腔操作不仅造成子宫内膜损伤，导致子宫内膜变薄、局部回声不连续以及回声不均匀等，进一步影响子宫内膜的容受性[6]，此外还会造成宫腔粘连、胎盘粘连、胎盘植入等不良结局。

2.2. 子宫内膜异位症及子宫腺肌症

子宫内膜异位症是指子宫内膜组织在子宫腔被覆盖内膜以及子宫以外的部位出现、生长、浸润，反复出血，继而引发痛经、不孕及结节或包块等，同时子宫内膜异位症具有性激素依赖的特点。有文献指出约有 10%的育龄期女性患有子宫内膜异位症，而子宫腺肌症合并子宫内膜异位症的发生率在 21.3%~91.1% [7]，在患有子宫内膜异位症的女性中有 20%~50%合并有不孕症[8]，这是因为子宫内膜异位症的炎症因素导致的盆腔环境异常，继而导致子宫内膜容受性下降[9]，从而与不孕相关。

2.3. 其他因素

各种原因导致的女性生殖道感染也是子宫内膜损伤的另一个原因。感染常导致不同程度的子宫颈及宫腔粘连、子宫内膜炎、盆腔炎性疾病的发生，影响子宫内环境。既往生育或人工流产后蜕膜组织或

胎膜所致宫腔残留物,可引起宫腔炎症反应和粘连,导致宫腔环境改变继而发生不孕。此外,妇科常见疾病,如子宫肌瘤、子宫内膜息肉可以通过改变子宫内膜形态结构、影响内膜容受性等方面影响女性的生育力[10][11]。

3. 子宫内膜的修复

3.1. 子宫内膜的生理性修复

一名女性一生大概有 400 余次月经来潮,每次月经来潮伴随着排卵,性激素的周期性变化以及子宫内膜受下丘脑-垂体-卵巢轴的调控导致子宫内膜周期性的剥脱与修复。在这个过程中子宫内膜经历了内膜坏死脱落和内膜修复重塑的过程。子宫内膜坏死性脱落是基于雌孕激素的撤退,引起宫内一系列无菌性炎症细胞和炎症介质反应,最终导致子宫内膜的脱落与再生[12]。

3.2. 子宫内膜的创伤性修复

子宫内膜损伤后出现子宫内膜纤维化及瘢痕形成,常表现为宫腔粘连,临床表现为月经量减少或闭经、周期性下腹痛,进而造成流产或不孕等后果[13],严重损害女性生育力。对于患有宫腔粘连的患者,医务人员可对其进行宫腔粘连分解术,可在宫腔镜直视下进行操作,将宫腔粘连带分离,恢复宫腔正常形态。术后宫腔有 40%的可能再次发生粘连。有研究表明,宫腔粘连分解术后再次发生宫腔粘连的概率与术前宫腔粘连的严重程度有关,重度宫腔粘连术后再次发生宫腔粘连的概率为 62.5% [14]。宫腔粘连的严重程度对后续女性的妊娠结局也具有严重影响,其中中度宫腔粘连术后妊娠率为 62.3%,重度宫腔粘连术后妊娠率仅为 44.3%。因此,在临床工作中我们不但需要对宫腔粘连进行治疗,还需在治疗结束后进行子宫内膜修复,防止宫腔再次发生粘连,保护女性生育力。

3.2.1. 药物治疗

有研究表明,短效口服避孕药、雌孕激素序贯人工周期治疗及雌激素治疗可作为人工流产后或稽留流产清宫术后,促进子宫内膜生长、改善子宫血流,修复子宫内膜,显缩短阴道出血时间、促进月经恢复[15]。短效口服避孕药,如优思明,具有避孕、抗感染、防止宫颈黏连的作用,是雌孕激素复方药物。雌孕激素序贯人工周期治疗,如克龄蒙、芬吗通,通过模拟女性自然月经周期中卵巢内分泌激素变化给予外源性雌孕激素序贯治疗,促进子宫内膜周期性生长与脱落,具有修复子宫内膜、防止月经紊乱的作用[16]。雌激素治疗,如补佳乐,能够促进子宫内膜的发育,增加子宫内膜的厚度,克服子宫内膜的机械性损伤[17]。

3.2.2. 生物屏障材料治疗

现已修复子宫内膜,防止宫腔粘连的生物屏障材料主要包括羊膜制品和透明质酸及其衍生物,此外还有水凝胶、粒细胞集落刺激因子、止血防粘连膜、壳聚糖、肠黏膜下层、膀胱基质及富血小板血浆等其他材料。

羊膜制品的种类分为新鲜羊膜、冻干羊膜及微粒化羊膜等。宫腔分离术后植入羊膜制品可提高增加子宫内膜厚度,改善子宫血液循环,从而改善子宫内膜容受性,提高妊娠率[18]。此外,新鲜或冻干羊膜制品结合物理屏障或物理治疗后治疗效果会有效提高。微粒化羊膜将羊膜通过物理方法制作成微粒化粉状制品,能有效维持羊膜组织的生物学特性及活性。因此,可广泛使用于眼科、烧伤、骨科、神经外科等领域,促进组织无痕修复。有研究表明,微粒化羊膜通过注射的方式成型宫腔特殊形态,可使其均匀分布于子宫内膜损伤创面,作为生物支架作用促进内膜细胞上皮化,参与局部炎症反应,促进细胞增殖,加速血管形成,减少纤维化形成,从而作用于子宫内膜损伤后修复的过程,降低再粘连发生率[19]。

宫内注射透明质酸, 其具有流动性, 在宫腔内注射后可以充分隔离创面, 缺点是半衰期较短, 易流出宫腔影响治疗效果。透明质酸可以减少宫腔操作或宫腔手术后宫腔粘连的发生率, 但其对妊娠是否有影响仍存有争议。

3.2.3. 物理屏障治疗

目前所知的物理屏障方法有宫内节育器、球囊、COOK 球囊支架、Faly 尿管及硅胶片等, 通过物理的方式将术后宫腔分离开来, 从而避免发生再次粘连, 但也只能起到物理屏障的作用, 是否有促进子宫内膜修复的作用, 并无明确结论。此外, 若术后宫腔形态发生改变, 这些物理屏障存在发生移位的风险, 此时有可能造成穿孔、出血感染等风险。有研究指出, COOK 球囊支架可以模拟宫腔形态, 体积较小, 同时不易发生嵌顿, 对子宫内膜的刺激相对较小, 能够在作为屏障的同时调节子宫内壁大面积受压保持平衡, 防止子宫出血发生[20]。此外, 在使用 COOK 球囊支架过程中, 适当延长其放置时间能够有效促进宫腔粘连患者宫腔形态重建, 从而防止宫腔粘连的再发生[21]。

3.2.4. 物理治疗

仿生电刺激治疗是一种用于神经损伤治疗的方法, 可通过调节电流的不同模式, 其具有有效改善治疗部位肌肉力量、血流量、防止肌肉萎缩, 同时促进伤口愈合等优势, 近年来发现低频电刺激可以促进血管的再生, 因此被用于妇产科的康复治疗。仿生电刺激可使子宫平滑肌节律性收缩, 促使术后阴道流血量减少, 从而缩短阴道流血时间, 还可以通过刺激血管系统, 调节血管的收缩和舒张, 降低血管阻力, 有效改善微循环, 促使子宫肌肉、内膜、阴道以及盆底的血液供应增加, 改善血流灌注情况, 增加各组织部位的营养, 促进子宫内膜修复[22] [23]。若将其用于人工流产术后可有效增加子宫内膜厚度及其容受性, 降低不孕症的发生[24]。

3.2.5. 细胞治疗方法

近年来通过研究细胞治疗方法来治疗子宫内膜损伤是一大热点, 干细胞是具有强大自我更新能力和多种增殖分化潜能的一类细胞[25], 其中间充质干细胞是一类成体干细胞, 其具有干细胞增殖和多向分化的能力[26], 此外, 成体干细胞具有可控分化方向、广泛来源、易获取等优点, 还具有低免疫原性, 可分泌多种抗炎因子, 对正常组织损伤较小的优势[25], 因此在临床上得到了广泛研究与应用。妇产科的应用中, 促进子宫内膜修复方面, 间充质干细胞的选材比较丰富, 其可来源于骨髓、脂肪、人早孕蜕膜、子宫内膜、胎盘、脐带、人羊膜及月经血等组织来源。相关研究表明, 以上来源的间充质干细胞作用于子宫内膜损伤变薄的小鼠模型或其他动物模型, 可促进子宫内膜损伤修复, 进而改善损伤的子宫内膜的胚胎种植功能, 支持胚胎着床发育[25] [27] [28] [29]。

3.2.6. 特殊载体材料

水凝胶作为组织工程中一大重要载体, 它本身具有优秀的生物相容性、生物降解性和三维网状结构, 可以更好地应用在宫腔粘连治疗中, 此外, 水凝胶可作为搭载体, 可以通过运输药物、活性物质、生物制剂或干细胞至宫腔内部, 促进子宫内膜上皮细胞的增殖分化, 并恢复正常子宫形态, 防止粘连复发[30], 但目前水凝胶对人体是否存在潜在未知的风险, 还未可知, 仍需要大量实验研究去证实。

随着生育观念的转变, 女性独立意识的增强, 女性的生育意愿随之变弱, 不够充足且正确的性教育知识最终导致女性身体的损伤, 从而影响女性生育力。女性生育力保护是一个很大很广泛的内容, 子宫内膜的损伤只是女性生育力中一个环节, 但是也是一个不可忽视的环节。越来越多的领域关注子宫内膜的修复, 如干细胞、组织工程、材料学及物理治疗等, 虽然尚未完全投入临床应用中, 但已在动物模型或临床前研究中取得不错的结果反馈, 但由于缺乏大规模临床数据支持, 对其使用的有效性、安全性需进一步研究。

参考文献

- [1] 董晓静, 刘欣燕, 于晓兰, 等. 早期妊娠手术流产围术期女性生育力保护中国专家共识(2023年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(4): 440-444. <https://doi.org/10.19538/j.fk2023040112>
- [2] 郭薇, 李蓉. 女性生育力的评估[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(6): 585-588.
- [3] Craciunas, L., Gallos, I., Chu, J., et al. (2019) Conventional and Modern Markers of Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
- [4] 段华, 甘露. 子宫内膜损伤与修复存在的问题和规范化管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 865-868. <https://doi.org/10.19538/j.fk2022090101>
- [5] Angelo, B.H., Marike, L., Andreas, L.T., et al. (2014) Systematic Review and Meta-Analysis of Intrauterine Adhesions after Miscarriage: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Reproductive Outcome. *Human Reproduction Update*, **20**, 262-278. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt045>
- [6] 常亚楠, 段华. 子宫内膜损伤宫腔粘连对内膜容受性的影响与治疗进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(5): 27-31.
- [7] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200228-00150>
- [8] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603>
- [9] 杨乃萍, 许泓, 顾倪浩. 子宫腺肌病对子宫内膜容受性的影响及治疗进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(5): 32-36.
- [10] 伍宁, 尚鹄, 薛晴. 子宫肌瘤对子宫内膜容受性的影响及治疗进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(5): 37-41+46.
- [11] 蒋华波, 何晓英. 子宫内膜息肉对子宫内膜容受性的影响及治疗进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(5): 22-26+31.
- [12] 郭罗培, 隋龙. 子宫内膜损伤修复与宫腔粘连形成机制研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 706-709. <https://doi.org/10.19538/j.fk2019060124>
- [13] 王素敏, 花向东. 不同方法对子宫内膜损伤修复的治疗结局探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 885-891. <https://doi.org/10.19538/j.fk2022090106>
- [14] Yu, D., Wong, Y.M., Cheong, Y., et al. (2008) Asherman Syndrome—One Century Later. *Fertility and Sterility*, **89**, 759-779. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.096>
- [15] 林红梅. 人工流产后短效口服避孕药与雌孕激素序贯治疗对月经恢复及子宫内膜容受性影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2522-2525.
- [16] 彭周雨, 张杨洋, 袁青. 首次人工流产后人工周期的临床应用[J]. 武警医学, 2023, 34(5): 427-429. <https://doi.org/10.14010/j.cnki.wjyx.2023.05.015>
- [17] 何蓉. 人工流产后补佳乐促进子宫内膜修复、预防宫腔粘连的临床效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(24): 3749-3751.
- [18] 崔淑岭, 张灵芝, 张晶, 等. 生物羊膜制品置入改善宫腔粘连术后子宫内膜容受性分析[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(1): 98-102. <https://doi.org/10.13418/j.issn.1001-165x.2022.1.20>
- [19] 甘露, 段华. 微粒化羊膜的研究进展及其在宫腔粘连领域的应用展望[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(11): 24-26.
- [20] 李绒, 岳燕娜, 陈小萍. 子宫球囊支架在中重度宫腔粘连手术中的应用及其对术后复发的干预价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(21): 5062-5065.
- [21] 覃炜, 李容芳, 陈丽娟. 不同 COOK 球囊支架放置时间对宫腔粘连患者子宫内膜修复情况及术后复发的影响[J]. 临床医学工程, 2020, 27(12): 1599-1600.
- [22] 张俊娇. 仿生物电刺激促进人工流产后子宫内膜修复的研究[J]. 浙江实用医学, 2022, 27(1): 5-7. <https://doi.org/10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2022.01.001>
- [23] 蒋春艳, 张芳芳. 盆底电生理治疗对早孕人工流产后子宫内膜修复的临床效果以及对妊娠率的影响[J]. 中国社区医师, 2021, 37(29): 34-35.
- [24] 张催兰. 仿生物电刺激在妇产科领域中的临床应用概况[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(10): 1015-1018.

-
- [25] 韩笑, 黄晓武. 干细胞在子宫内膜损伤后修复的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(4): 365-369.
- [26] 牛婷, 李爱斌, 陈力. 胎盘间充质干细胞修复受损子宫内膜[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13): 2074-2080.
- [27] 胡嘉. 人经血源性子宫内膜干细胞修复子宫内膜损伤的研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [28] 黄佳月. 人羊膜间充质干细胞联合 PPCNg 移植对损伤子宫内膜的修复作用研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022. <https://doi.org/10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001194>
- [29] 王小红, 林纯珍, 王志君, 等. 人脐带血间充质干细胞移植对子宫内膜修复作用的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(14): 1534-1537.
- [30] 郭浩明, 王瑶, 陈圆梦, 等. 宫腔粘连中水凝胶促内膜修复的研究与进展[J/OL]. 中国组织工程研究: 1-8. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.R.20230711.1750.012.html>, 2023-07-26.