

# 宫腔粘连病因及诊治研究进展

姑丽尼格尔·买合木提<sup>1</sup>, 马俊旗<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一临床医学院研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院妇科门诊, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月6日; 发布日期: 2023年2月13日

## 摘要

宫腔粘连是各种病因素作用下的子宫内膜自行修复功能损伤性疾病, 严重影响女性生育功能。妊娠期宫腔操作是导致宫腔粘连的主要病因, 宫腔感染、子宫内膜修复障碍等也可能与该病的发生密切相关。宫腔镜检查是诊断宫腔粘连的金标准, 宫腔镜宫腔粘连分离术是治疗IUA的首选方法, 术后多需联用辅助治疗措施预防再粘连发生, 但目前尚未对该病的最佳诊疗方案达成统一的评价标准。早发现、早诊断并及时采取措施提供依据, 预防IUA, 避免对子宫内膜造成更严重的伤害, 为宫腔粘连的治疗开辟新思路。

## 关键词

宫腔粘连, 宫腔粘连分离术, 诊断

# Advances in the Etiology and Therapy of Intrauterine Adhesions

Gulinigeer·Maihemuti<sup>1</sup>, Junqi Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of the First Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Gynaecological Outpatient Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Intrauterine adhesion (IUA) is an endometrial injury disease caused by various pathogenic factors, which seriously affects female genital health and reproductive function. Intrauterine operation during pregnancy is the main cause of IUA. Furthermore, intrauterine infection and less perfusion of endometrial blood flow may also be closely related to the onset and progress of the disease.

\*通讯作者。

**Hysteroscopy is the gold standard for clinical diagnosis and treatment of IUA. Transcervical resection of adhesion is currently an effective method to deal with IUA. Postoperative adjuvant treatment is used to prevent adhesion recurrence, but there is no consensus on the best diagnosis and treatment plan for this disease. This article reviews the clinical etiology, diagnosis and therapy of IUA, aiming at providing further evidence for its early detection and prevention, precise diagnosis and timely treatment, so as to avoid severe damage to the uterine endometrium, and provides a reference for clinical decision-making.**

## Keywords

Intrauterine Adhesions, Transcervical Resection of Adhesion, Diagnosis

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

宫腔粘连(intrauterine adhesions IUA)又被称为 Asherman 综合征, 长期以来一直被认为是罕见疾病。然而, 随着临床认识的扩大及诊断手段的普及, IUA 的诊断频率也逐渐增加[1]。月经量减少或闭经、周期性下腹痛、复发性流产、不孕均已成为其临床表现[2] [3]。随着宫腔镜技术的进步, 宫腔镜检查是诊断 IUA 的金标准, 宫腔镜宫腔粘连分离术(transcervical resection of adhesions, TCRA)是治疗 IUA 的首选方法[2]。术后采用各类治疗及预防粘连的方法来预防复发, 但目前辅助治疗方法的最优选择无统一性结论。现就 IUA 形成的临床病因及诊疗相关研究进行综述。

## 2. IUA 病因

正常子宫内膜基底层是一个稳定的层, 在月经周期中不会脱落, 子宫内膜功能层在雌孕激素刺激下会发生周期性脱落, 但是这种生理状态下的内膜修复并不会导致感染、炎症、瘢痕形成。IUA 继发于基底层损伤, 可能发生在对子宫腔进行的任何手术, 临床上常见的子宫腔手术操作, 往往有潜在导致子宫内膜基底层损伤的风险[4]。

### 2.1. 宫腔操作

IUA 形成与宫腔操作术后纤维组织形成, 其中基质缺失, 这种纤维蛋白的产生在子宫腔壁之间形成组织桥有关[5]。其中主要病因为医源性子宫内膜损伤, 终止妊娠相关性子宫内膜损伤、宫腔胚胎残留(retained products of conception, RPOC)、宫腔操作手术方式均可能会影响 IUA 的形成[6]。其不同病因导致 IUA 发病率 6%~30%不等, Xiao 等[7]报道 94.3%的 IUA 患者均有子宫腔操作史, 而 90%的 IUA 继发于妊娠期宫腔操作如人工流产, 产后清宫、引产后清宫及剖宫产也可导致 IUA [8], 这可能是由于在雌激素作用下, 妊娠期子宫内膜基底层通常富含血管网且更为疏松, 一旦妊娠突然终止, 雌激素水平骤降, 子宫内膜新生血管受抑, 进而造成局部氧和营养供应缺乏而使内膜增生受抑[9]; 2015 年我国宫腔粘连临床专家共识亦明确指出, 多次人工流产刮宫后 IUA 发病率可高达 25%~30% [10], 有研究结果提示自然流产清宫术后 IUA 发病率: 15%, 在分娩后行刮宫患者, IUA 发病率: 25%, 稽留流产作为临床常见的一种 RPOC 稽留流产清宫继发 IUA 发病率可高达 30.9% [6]。此外, 在宫腔手术操作应激下, 黏附因子等炎性介质的反应性渗出, 也进一步阻碍了内膜的自我修复, 促使 IUA 发生[11]。非妊娠期实施子宫腔

操作, 亦可能不同程度地对子宫内膜基底层甚至子宫肌层造成损伤导致 IUA [12], 因病因其发病率亦不同, 子宫纵隔电切术后 IUA 发病率: 24% [13], 有研究报道, 宫腔镜下子宫肌瘤电切术后 IUA 的发生率高达 31.0%~78.0% [4]。

## 2.2. 感染

目前, 引起 IUA 的唯一明确的感染因素是生殖器结核, 有文献报道, 5.7%的 IUA 患者是子宫内膜结核所致, 其可能导致重度宫腔粘连, 引起严重的闭经及不孕, 预后极差[6]。除生殖器结核外, 其他宫腔炎性感染在 IUA 形成的病因学作用仍具有广泛争议[14], IUA 可能与子宫内膜基底层损伤后大量炎性物质渗出, 细胞外基质沉积, 成纤维细胞增生活跃以及子宫内膜上皮与间质细胞再生障碍有关[15]。有研究显示, 中重度 IUA 患者中合并慢性子宫内膜炎者术后再粘连率 44.8%, 明显高于无子宫内膜炎患者(20.8%) [16], 提示慢性炎症可能在粘连再形成中起作用。但很少有直接证据能证明炎性感染是 IUA 的诱发因素 [17]。

## 2.3. 其他因素

子宫发育异常: 有研究认为宫腔粘连与苗勒氏管发育异常有关, 但原因尚不明确, 考虑可能与子宫畸形导致反复流产刮宫有关; 目前已证实 IUA 是子宫动脉栓塞术后并发症, 有子宫动脉栓塞术后及产后出血结扎子宫动脉导致宫腔粘连的报道[18]。

## 3. IUA 发病机制相关信号通路

### 3.1. TGF- $\beta$ 信号通路

TGF- $\beta$  属一类细胞因子超家族, 包括 TGF- $\beta$ 、活化素、抑制素、生长和分化因子(growth and differentiation factors, GDF)、骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)等成员, 具有调控细胞增殖、分化、迁移、凋亡、黏附、血管生成及免疫监视等功能; TGF- $\beta$  已发现五种亚型, 其中 TGF- $\beta$ 1 在哺乳动物中表达水平较高, 广泛参与胚胎发育、组织纤维化及肿瘤的发生发展等多种生理病理过程; TGF- $\beta$  受体包含 3 个亚家族, 即 I 型受体(type I TGF- $\beta$ receptor, T $\beta$ R-I)、II 型受体(T $\beta$ R-II)及 III 型受体(T $\beta$ R-III), 受体与相应配体结合, 参与细胞的增殖、分化及凋亡等过程的调控; 目前的研究认为, 纤维细胞的异常增生活跃可能是 IUA 的主要发病机制[19]; TGF- $\beta$ 1 是启动和终止间充质下游组织修复的主要细胞因子, 其与 IUA 的发生发展密切相关[20]。Zhou 等[21]的报道显示, 在 IUA 患者及大鼠模型子宫内膜组织中, TGF- $\beta$ 1 mRNA 和蛋白水平表达均升高, 且与 IUA 程度相关, 即重度 IUA 患者 TGF- $\beta$ 1 表达水平显著高于轻-中度 IUA 患者。TGF- $\beta$  信号通路主要分为经典的 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路和非经典的 TGF- $\beta$  信号通路。Smads 蛋白是 TGF- $\beta$  下游的细胞质内信号介导者, 能将 TGF- $\beta$  信号从细胞外传递至细胞核发挥相应生物学功能。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮性细胞经过特定程序转化为具有间质细胞表型的生物过程, 在 IUA 鼠中上皮细胞的标志 E-cadherin 特异表达减少, N-钙黏蛋白表达上调, 说明在纤维化的发生过程中, 子宫内膜上皮细胞经过 EMT, 功能层形成受损, 最终发生粘连。因此 TGF- $\beta$  信号通路可能通过参与 EMT 在宫腔粘连的发病机制中起到十分重要的作用。

### 3.2. Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是一类在生物进化过程中高度保守的信号转导通路, 包括经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、非经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及 Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路。其中经典通路不仅参与调控胚胎发育及细胞增殖、分化及凋亡等过程, 而且还与创伤后组织修复、愈合过程有关[22]。已经发现, Wnt 信号通路与肝、肾、肺、

心脏及皮肤等多种组织纤维化的发生与发展密切相关, 成为近年来纤维化疾病发病机制研究的热点之一[23]。在子宫内膜纤维化过程中, Wnt 信号通路还受到雌激素的调控。鉴于现有研究结果所限, Wnt 信号通路在 IUA 发病机制中扮演的具体角色尚需更多研究进一步证实。

### 3.3. Hippo 信号通路

Hippo 最初在果蝇中被发现, 是一条由一系列保守蛋白激酶和转录因子组成的激酶链, 主要通过调控细胞增殖和凋亡来控制器官大小[24]。Hippo 与 Wnt 及 TGF- $\beta$  等通路存在交叉对话, 共同调控子宫内膜的纤维化过程。Kriz 等[25]首次发现 Hippo 与 Wnt 通路间的调控作用。

### 3.4. Rho/ROCK 信号通路

Rho/ROCK 信号通路是另一种重要的调控细胞增殖、参与组织损伤修复和再生, 并参与干细胞自我更新的信号通路, 参与肾纤维化、肺纤维化等多种脏器纤维化发病, 在组织纤维化进程中具有重要作用[26]。Rho 包括三种异构体即 RhoA、RhoB 和 RhoC。提示 IUA 子宫内膜中 Rho/ROCK 信号通路处于激活状态, TGF- $\beta$ 1 可能通过作用于 Rho/ROCK 信号通路促使子宫内膜损伤后组织纤维化, 与宫腔粘连的发生、发展关系密切。

### 3.5. NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是具有重要转录调控功能的一种核因子, 与肿瘤的发生发展、侵袭转移等过程密切相关, 并在机体炎症反应、细胞凋亡及免疫应答等过程中发挥重要作用。Xue 等[27]也发现, IUA 子宫内膜组织中 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性也较正常子宫内膜增强, 阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路导致细胞中 TGF- $\beta$  表达降低。

## 4. IUA 临床表现

Asherman 综合征的经典表现是排卵期患者在妊娠期子宫手术后出现继发性闭经, 并且在服用黄体酮后有失败的撤药出血史。近 2/3 的患者会出现闭经, 而近 1/3 的患者会出现月经过少(即月经减少); 然而, 月经模式和 IUA 的程度并不总是线性相关; 2%~3% 的 IUA 患者可能会出现正常月经, 月经量和持续时间规律; 约 3.5% 的患者主诉为周期性痛经。如果子宫下段致密粘连或宫颈粘连导致月经流出受阻, 超声将显示子宫腔积血; 值得注意的是, 在患有严重阿舍曼综合征的患者中, 尽管存在流出道梗阻, 但结缔组织纤维化和萎缩性改变的增加可导致子宫积血; 除了闭经, 月经过少和周期性疼痛的症状外, IUA 还可能与不孕和反复妊娠有关, 大约 7% 的患者可以出现生育能力下降[13]。

## 5. IUA 诊断

### 5.1. 宫腔镜检查

宫腔镜检查能对 IUA 的临床特征给予客观描述, 宫腔镜检查可直接观察子宫内腔, 并表示粘连的位置, 程度和类型, 子宫内膜分布及损伤程度, 目前是诊断 IUA 的金标准[2], 为制定手术治疗方案, 术后管理、预后评估等提供了重要参考依据, 具备其他间接诊断方法无法媲美的独特优势, 有条件者应作为首选。

### 5.2. 超声检查

阴道超声检查具备无创、操作简单、经济、可重复性好等诸多优势, 是妇科疾病诊疗中价值及优势明显的影像学检查手段。二维经阴道超声(TV US)可以提供有关子宫内膜厚度的信息, 以反映子宫内膜的功能状态, 以及子宫、附件疾病如子宫肌瘤等, 但对宫腔粘连具有较高的局限性及漏诊率[28]。经阴道三

维超声检查可以比较全面的初步评估宫腔情况, 不仅能显示子宫腔整体形态及子宫内膜连续性, 还能测量子宫腔容积及内膜血流等指标[28], 基于三维超声方法测量子宫内膜血流参数对宫腔粘连程度具有较高的诊断价值。有研究认为, 三维超声诊断 IUA 的敏感度可达 100% [29]。

### 5.3. 子宫输卵管造影

子宫输卵管造影(hysterosalpingography, HSG)是宫腔粘连的有效诊断方法[30]。HSG 诊断的敏感度和特异度分别可达 75%~81%和 80%, 阳性预测值仅约 50%, 但其且不能评价 IUA 性质及程度, 由于子宫腔内的气泡、黏液及子宫内膜碎片等均可造成影像学报告上充盈缺损的假阳性征象, 因此, 对于子宫腔内病变如 IUA、子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤及子宫畸形等诊断的假阳性率高达 74.4% [6]。

### 5.4. 宫腔声学造影

宫腔声学造影 Sonohysterography (SHG)又称盐水灌注超声造影(saline infusion sonography, SIS)或凝胶灌注超声造影(gel infusion sonography GIS)诊断其诊断 IUA 的敏感度为 75.0%, 特异度为 93.4%, 阳性预测值为 42.9%。但在宫腔完全闭锁或子宫颈粘连时应用受限[31]。

## 6. IUA 分级

目前 IUA 的分级尚无国际统一评分标准, 存在多种不同的分类标准, 且各有利弊。不同研究使用不同的分级标准, 造成了各研究相互之间的可比性较差、影响研究的后续疗效及预后分析。在众多分级标准中最常使用的有美国生育学会(American fertility society, AFS)和欧洲妇科内镜学会(European society for gynaecological endoscopy, ESGE)评分标准。但这两种标准均未纳入直接反映粘连严重程度和影响生殖预后的重要指标, 如子宫内膜厚度、输卵管开口情况等。中华医学会妇产科学分会基于现有各种评分标准在指导临床手术操作、后续妊娠方式选择及生殖预后等方面存在缺陷的现状, 于 2015 年 12 标准基础上结合我国 IUA 患者的病史特征, 纳入与治疗结局密切相关的指标制定了《中国 IUA 诊断分级评分标准》。

## 7. IUA 手术治疗

宫腔镜下粘连分离, 已成为宫腔粘连治疗的首选方法[2]。宫腔镜粘连松解术的主要目的是恢复子宫内腔的正常形状和体积, 以及子宫内腔、宫颈管和输卵管口之间的连通。输卵管口是重要的标志, 可以帮助确定打开腔所需的粘连溶解程度。有几种宫腔镜技术可用于松解粘连, 有宫腔粘连冷刀分离术及宫腔粘连电切术。宫腔镜冷刀分离是使用 5 mm 宫腔镜和 5Fr 钝头剪刀进行钝性分离行宫腔镜粘连松解术, 5Fr 钝头可以当作探针来确定正常解剖位置。80%的宫腔粘连患者可经宫腔镜粘连松解术, 可恢复正常解剖结构[32]。另一种用于溶解粘连的技术是通过使用环形电极或通过激光行手术。随着能量的应用, 粘连很容易分开, 并且很容易实现止血。中度至重度 Asherman 患者在粘连松解术中穿孔的风险较高, 第一次粘连松解术时发生率为 3%, 第二次尝试为 4%, 第三次尝试粘连松解术以恢复正常子宫时为 5%; 而且避免使用能量器械可以减少对子宫内膜损伤。还有研究发现, 宫腔镜下冷刀分离宫腔粘连术后 1、3 个月的复发率分别为 20.0%、13.3%, 电刀分离宫腔粘连术后 1、3 个月的复发率分别为 46.7%、36.7%。宫腔镜冷刀不仅可以治疗宫腔内疾病, 一次性手术成功率高, 且对子宫内膜保护效果好[31]。

## 8. IUA 术后再粘连防治

治疗 Asherman 病的最大挑战之一是粘连的复发, 目前对于 Asherman 患者的术后治疗尚无统一共识, 不幸的是复发性粘连形成率仍然很高, 研究显示, IUA 分离术后的复发率高达 30%~66%, 而总妊娠率仅为 42.8%~66.1% [4]; 由于经常使用多种方式, 因此很难评估单个干预措施对粘连复发的影响, 并且没有

直接比较所有单个治疗方法的数据。

### 8.1. 激素治疗

宫腔镜粘连分离术后通常补充雌激素以刺激子宫内膜生长, 加快创面内膜的修复和愈合, 避免再粘连出现, 但用量需谨慎, 超出生理剂量反而会促进宫腔粘连产生, 目前对于给药长度或方案有不同观点; 有学者认为, 治疗宫腔粘连的雌激素用量应为 2~4 mg/d, 尽可能保持最低用量, 且治疗效果与雌激素用量无关; 也有学者主张雌激素用量应为 9 mg/d, 大剂量雌激素防止术后复发的效果更好[31]。但目前治疗尚无最优剂量及疗程, 最佳的给药途径也存在争议[33]; 雌激素可有效改善月经量, 降低宫腔镜下宫腔粘连分离术后的粘连评分。在症状和生育功能方面, 高剂量的雌激素没有比低剂量的雌激素更好的作用[34]。

### 8.2. 复查宫腔镜

在初始宫腔粘连分离手术后 2 周内进行二次宫腔镜检查, 在任何新形成的粘连变稠之前行分离, 在后续宫腔镜检查中评估完全解决 IUA 的有效率为 89%~92% [35]。使用这种方法, 大约 20% 的患者将需要第二次手术, 而那些接受第二次手术的患者中, 大约 30% 将需要第三次手术[32]。

### 8.3. 宫内屏障治疗

屏障治疗目的是在子宫内膜愈合的过程中, 将宫腔两侧壁分离, 从而预防粘连的再次形成[36]。常用的宫内屏障包括固体屏障和半固体屏障, 前者主要包括宫内节育器、支架和球囊, 后者目前主要代表为透明质酸。已有文献报道, 宫腔内不推荐放置含铜节育器, 可能会引起局部内膜炎症导致 IUA 的形成, T 型节育器表面积小, 物理屏障效果欠佳, 而含孕激素的节育器因对内膜的抑制作用而停用[36] [37]。较多文献支持, 宫腔放置球囊功效要优于宫内节育器, 月经改善明显[37] [38]。Foley 球囊和 Cook 球囊作为 IUA 术后置于宫腔的传统类型, 可通过发挥物理屏障作用在一定程度上预防再粘连形成。目前, 透明质酸凝胶生物制品已通过透明质酸的酯化和交联进行制备, 广泛用于防止术后粘连[39]。但目前透明质酸凝胶预防粘连效果可能略逊于宫内固体屏障[38], 且多用于一级预防, 对于 TCRA 术后放置透明质酸凝胶的二级预防效果尚存在争议[40]。

### 8.4. 干细胞治疗

干细胞是存在于生长各阶段的未分化细胞, 可产生构成组织和器官分化的细胞[41]。成体干细胞可从骨髓、脂肪、羊水等组织中获得[42]。重度 IUA 患者子宫内膜基底层严重受损, 内膜干细胞大范围破坏, 即使术后应用大剂量雌激素也很难达到理想治疗效果。子宫内膜干细胞存在于子宫内膜功能层和基底层的血管周围, 干细胞治疗为此类患者的治疗提供了新思路。有研究发现, 移植不同来源的干细胞可修复子宫内膜损伤、抑制粘连形成、改善妊娠结局[43]。但干细胞无法发挥雌孕激素改变子宫内膜周期的作用[10]。

### 8.5. 羊膜治疗

羊膜含有干细胞样细胞, 覆盖内膜受伤区域并作为生物学支架, 可通过激活上皮细胞增殖、迁移、分化, 促进内膜再生、抑制炎症反应、抗纤维化, 起到生物屏障作用, 可明显减低 IUA 复发率, 改善月经量[10] [44], 然而, 羊膜本身有高度的柔性且容易降解, 需要附加机械支撑, 临床上羊膜常覆盖在宫腔支撑球囊上以便与宫腔内膜损伤面实现更充分的贴合, 以达到更好的治疗效果[44]。Gan L [45]等研究表明重度 IUA 患者术后将羊膜置于球囊支架上植入宫腔, 可有效促进子宫内膜再生, 降低术后再粘连的发

生率。

## 8.6. 抗生素治疗

在 IUA 发生机制的相关研究中指出创面局部炎性反应在 IUA 的发生和发展过程中具有协同作用; 因而, 术后预防性的给予抗炎治疗可以降低宫腔再粘连的风险, 同时还可以预防生殖道炎症或盆腔隐性感染。但美国妇科腹腔镜医师协会 2017 年发布的 IUA 临床诊疗指南[37]中未明确在 IUA 的围手术期使用抗生素的优缺点。当然, 对于术前存在生殖道炎症的患者治愈炎症后再实施手术是诊疗过程必须遵循的原则。

## 8.7. 其它

有研究报道小剂量阿司匹林、枸橼酸西地那非、硝酸甘油等血管扩张剂对子宫内膜血流灌注有改善作用, 能提升子宫肌层的血流供应, 改善妊娠结局[46]。鉴于此类报道数据量有限, 需要大范围多中心研究[44]。盆腔物理治疗可促进盆底局部细胞新陈代谢, 改善子宫内膜和肌肉的血液循环, 刺激子宫内膜增生, 促使子宫内膜厚度增加, 改善子宫内部环境, 利于子宫内膜损伤修复[31]。此技术为 IUA 的综合治疗提供了新的思路。

目前针对 IUA 的治疗是采取以手术为主的综合治疗方案, 临床中轻中度 IUA 患者可获得较好的预后, 完成健康生育; 但重度 IUA 的预后不佳, 其治疗也是临床中的棘手难题。尽管针对 IUA 治疗方案及发病机制的相关研究众多, 但仍未能完美解决重度 IUA 的治疗难题; 故应尤其注重对 IUA 的预防, 全方位减少重度 IUA 的发生。

## 参考文献

- [1] 张燕, 王智宇, 李静, 李鲲, 陈莉. 盆底平滑肌电刺激联合阿司匹林辅助治疗宫腔粘连的临床效果及对患者子宫内膜厚度和内膜血液循环的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(24): 4586-4589.
- [2] 潘宁宇, 李蓉. 从生育力保护角度探讨宫腔粘连的围手术期治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(11): 1092-1096.
- [3] Song, Y.T., Liu, P.C., Tan, J., et al. (2021) Stem Cell-Based Therapy for Ameliorating Intrauterine Adhesion and Endometrium Injury. *Stem Cell Research & Therapy*, 12, Article No. 556. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02620-2>
- [4] 蔡慧华, 何援利. 子宫内膜损伤的病因与发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 869-873.
- [5] Evans-Hoeker, E.A. and Young, S.L. (2014) Endometrial Receptivity and Intrauterine Adhesive Disease. *Seminars in Reproductive Medicine*, 32, 392-401. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376358>
- [6] 许阡, 王祎祎, 臧春逸. 宫腔粘连临床病因学及诊疗研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(2): 224-229+240.
- [7] Xiao, S., Wan, Y., Xue, M., et al. (2014) Etiology, Treatment, and Reproductive Prognosis of Women with Moderate-to-Severe Intrauterine Adhesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 125, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.026>
- [8] Can, S., Kirpinar, G., Dural, O., et al. (2018) Efficacy of a New Crosslinked Hyaluronan Gel in the Prevention of Intrauterine Adhesions. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 22, e2018.00036. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2018.00036>
- [9] 甘露, 段华. 子宫内膜干细胞参与子宫内膜修复的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 795-797.
- [10] 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[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.
- [11] Zhu, R., Gan, L., Wang, S. and Duan, H. (2019) A Cohort Study Comparing the Severity and Outcome of Intrauterine Adhesiolysis for Asherman Syndrome after First- or Second-Trimester Termination of Pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 238, 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.030>
- [12] Benor, A., Gay, S. and DeCherney, A. (2020) An Update on Stem Cell Therapy for Asherman Syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37, 1511-1529. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01801-x>
- [13] Salazar, C.A., Isaacson, K. and Morris, S. (2017) A Comprehensive Review of Asherman's Syndrome: Causes, Symp-

- toms and Treatment Options. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **29**, 249-256. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000378>
- [14] Bosteels, J., Weyers, S., Kasius, J., *et al.* (2015) Anti-Adhesion Therapy Following Operative Hysteroscopy for Treatment of Female Subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Article No. CD011110. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011110.pub2>
- [15] 段华, 甘露. 宫腔粘连诊治的现状与存在问题[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 721-723.
- [16] Chen, Y., Liu, L., Luo, Y., *et al.* (2017) Prevalence and Impact of Chronic Endometritis in Patients with Intrauterine Adhesions: A Prospective Cohort Study. *Journal of minimally invasive gynecology*, **24**, 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.09.022>
- [17] Mentula, M., Männistö, J., Gissler, M., Heikinheimo, O. and Niinimäki, M. (2018) Intrauterine Adhesions Following an Induced Termination of Pregnancy: A Nationwide Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **125**, 1424-1431. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15216>
- [18] Papoutsis, D., Georgantzis, D., Daccò, M.D., *et al.* (2014) A Rare Case of Asherman's Syndrome after Open Myomectomy: Sonographic Investigations and Possible Underlying Mechanisms. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **77**, 194-200. <https://doi.org/10.1159/000357489>
- [19] 聂明月, 叶红. 宫腔粘连发病机制相关信号通路的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(1): 165-169.
- [20] Abudukeyoumu, A., Li, M.Q. and Xie, F. (2020) Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Intrauterine Adhesion. *American Journal of Reproductive Immunology*, **84**, e13262. <https://doi.org/10.1111/aji.13262>
- [21] Zhou, Q., Wu, X., Hu, J. and Yuan, R. (2018) Abnormal Expression of Fibrosis Markers, Estrogen Receptor  $\alpha$  and Stromal Derived Factor1/Chemokine (C-X-C Motif) Receptor4 Axis in Intrauterine Adhesions. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 81-90. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3586>
- [22] Russell, J.O. and Monga, S.P. (2018) Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 351-378. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-044010>
- [23] Distler, J.H., Györfi, A.H., Ramanujam, M., *et al.* (2019) Shared and Distinct Mechanisms of Fibrosis. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 705-730. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0322-7>
- [24] Meng, Z., Moroishi, T. and Guan, K.L. (2016) Mechanisms of Hippo Pathway Regulation. *Genes & Development*, **30**, 1-17. <https://doi.org/10.1101/gad.274027.115>
- [25] Kriz, V. and Korinek, V. (2018) Wnt, RSPO and Hippo Signalling in the Intestine and Intestinal Stem Cells. *Genes*, **9**, Article No. 20. <https://doi.org/10.3390/genes9010020>
- [26] Shahbazi, R., Baradaran, B., Khordadmehr, M., *et al.* (2020) Targeting ROCK Signaling in Health, Malignant and Non-Malignant Diseases. *Immunology Letters*, **219**, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.12.012>
- [27] Xue, X., Chen, Q., Zhao, G., *et al.* (2015) The Overexpression of TGF- $\beta$  and CCN2 in Intrauterine Adhesions Involves the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **10**, e146159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146159>
- [28] 吴娟, 董晓花, 张群青. 三维超声技术检查子宫内血流参数对宫腔粘连的诊断效果分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(2): 220-223+227.
- [29] 李静, 彭世义, 徐蓓, 方云艳. 三维断层超声显像联合三维超声综合评价法诊断宫腔粘连价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 201-204+209.
- [30] 徐嘉璐, 孙明华, 朱家樑, 黄群英. 宫腔粘连的子宫输卵管造影和 MRI 征象[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(3): 403-406.
- [31] 曾佳, 刘丽影, 王丽. 宫腔粘连诊断和治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9): 1116-1118+1120.
- [32] Hanstede, M.M., Van Der Meij, E., Goedemans, L. and Emanuel, M.H. (2015) Results of Centralized Asherman Surgery, 2003-2013. *Fertility and Sterility*, **104**, 1561-1568. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.039>
- [33] Smorgick, N., Barel, O., Fuchs, N., *et al.* (2014) Hysteroscopic Management of Retained Products of Conception: Meta-Analysis and Literature Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **173**, 19-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.11.020>
- [34] 何非, 何俊霞, 郑飞. 不同剂量雌激素治疗宫腔粘连的临床疗效比较[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1584-1586.
- [35] Sardo, A.D.S., Calagna, G., Scognamiglio, M., *et al.* (2016) Prevention of Intrauterine Postsurgical Adhesions in Hysteroscopy. A Systematic Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **203**, 182-192. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.050>
- [36] Di Guardo, F., Della Corte, L., Vilos, G.A., *et al.* (2020) Evaluation and Treatment of Infertile Women with Asherman Syndrome: An Updated Review Focusing on the Role of Hysteroscopy. *Reproductive BioMedicine Online*, **41**, 55-61.



- <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.021>
- [37] AAGL Elevating Gynecologic Surgery (2017) AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Gynecological Surgery*, **14**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s10397-017-1007-3>
- [38] Puente Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jiménez, A., *et al.* (2021) Intrauterine Infusion of Platelet-Rich Plasma for Severe Asherman Syndrome: A Cutting-Edge Approach. *Updates in Surgery*, **73**, 2355-2362. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00828-0>
- [39] Fei, Z., Xin, X., Fei, H., *et al.* (2020) Meta-Analysis of the Use of Hyaluronic Acid Gel to Prevent Intrauterine Adhesions after Miscarriage. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **244**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.018>
- [40] Huang, C.-Y., Chang, W.-H., Cheng, M., *et al.* (2020) Crosslinked Hyaluronic Acid Gels for the Prevention of Intrauterine Adhesions after a Hysteroscopic Myomectomy in Women with Submucosal Myomas: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Life*, **10**, Article No. 67. <https://doi.org/10.3390/life10050067>
- [41] Vladislav, V., Sanja, B., Jasmin, N., *et al.* (2014) Stem Cells as New Agents for the Treatment of Infertility: Current and Future Perspectives and Challenges. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 507234. <https://doi.org/10.1155/2014/507234>
- [42] 邓谋, 朱兰. 子宫内膜的再生及宫腔粘连干细胞修复的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(3): 6-8+23.
- [43] 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.
- [44] Kou, L., Jiang, X., Xiao, S., *et al.* (2020) Therapeutic Options and Drug Delivery Strategies for the Prevention of Intrauterine Adhesions. *Journal of Controlled Release*, **318**, 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.007>
- [45] Gan, L., Duan, H., *et al.* (2017) Efficacy of Freeze-Dried Amnion Graft Following Hysteroscopic Adhesiolysis of Severe Intrauterine Adhesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **137**, 116-122. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12112>
- [46] 洪恩, 马玉琴, 陈颖. 阿司匹林对早期复发性流产女性血栓前状态、激素水平和妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 281-283.