

引用本文:金立娟,户月,王丽,等.角质细胞生长因子对人工流产后子宫内膜的修复作用及对月经转归、卵巢排卵的影响[J].安徽医药,2023,27(9):1870-1873.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.039.



◇ 药物与临床 ◇

角质细胞生长因子对人工流产后子宫内膜的修复作用 及对月经转归、卵巢排卵的影响

金立娟¹,户月¹,王丽¹,杜杰²,任海霞¹,王宏卫¹

作者单位:¹石家庄市人民医院妇科,河北 石家庄 050011;

²安平县人民医院妇科,河北 衡水 053600

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20201414)

摘要: **目的** 探讨角质细胞生长因子(KGF)对人工流产后子宫内膜的修复作用及对月经转归、卵巢排卵的影响。**方法** 选取2019年12月至2020年12月在石家庄市人民医院行人工流产术的早孕妇女120例,将所有孕妇按随机数字表法分为观察组60例,对照组60例,对照组采用玻璃酸钠治疗,观察组采用KGF治疗,观察并统计两组的阴道出血天数和月经复潮时间,采用彩色多普勒超声诊断仪对两组子宫动脉阻力指数、血流量、搏动指数、收缩末期血流峰值/舒张末期血流峰值(S/D)、平均流速血流动力学参数进行测评,采用腹部B超检查两组的子宫内膜厚度变化情况,统计两组的卵巢恢复排卵例数。B超检查两组的宫腔粘连程度。**结果** 观察组阴道出血天数(4.62±0.23)d和月经复潮时间(28.12±2.06)d均短于对照组(6.23±0.55)d、(34.12±2.16)d($P<0.05$);治疗后,对照组阻力指数、搏动指数、血流量、平均流速、S/D均显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后上述指标均高于对照组($P<0.05$);观察组子宫内膜厚度(9.36±1.09)mm大于对照组(6.22±1.11)mm($P<0.05$);观察组卵巢恢复排卵例数22例多于对照组6例($P<0.05$);观察组宫腔粘连程度低于对照组($P<0.05$)。**结论** KGF治疗可有效改善人工流产后月经转归情况,稳定术后血流动力学,促进子宫内膜修复和卵巢排卵功能的恢复。

关键词: 角质细胞生长因子; 排卵; 人工流产术; 子宫内膜; 月经转归

Repair effect of keratinocyte growth factor on the endometrium after induced abortion and its influence on menstrual regression and ovarian ovulation

JIN Lijuan¹, HU Yue¹, WANG Li¹, DU Jie², REN Haixia¹, WANG Hongwei¹

Author Affiliations:¹Department of Gynecology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China;

²Department of Gynecology, Anping County People's Hospital, Hengshui, Hebei 053600, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of keratinocyte growth factor (KGF) on the repair of the endometrium after induced abortion and its effect on menstrual regression and ovarian ovulation. **Methods** A total of 120 early pregnant women who underwent induced abortion in Shijiazhuang People's Hospital from December 2019 to December 2020 were selected. All pregnant women were randomly divided into 60 cases in the observation group and 60 cases in the control group according to the random number table method. The control group was treated with sodium hyaluronate and the observation group was treated with KGF. The number of days of vaginal bleeding and the time of menstrual rehydration in the two groups were observed and counted. The uterine artery resistance index, blood flow, pulsatility index, peak end-systolic blood flow/peak end-diastolic blood flow (S/D), and mean flow hemodynamic parameters of the two groups were measured by using color Doppler ultrasonography. The changes in endometrial thickness of the two groups were examined using abdominal B-ultrasound, and the number of cases of ovarian ovulation recovery in the two groups was counted. The degree of intrauterine adhesion in the two groups was examined by B-ultrasound. **Results** The number of days of vaginal bleeding (4.62±0.23) d and the time of menstrual resumption (28.12±2.06)d in the observation group were shorter than those in the control group [(6.23±0.55) d and (34.12±2.16) d, respectively] ($P<0.05$). After treatment, the resistance index, pulsatility index, blood flow rate, mean flow rate, and S/D were all significantly reduced in the control groups ($P<0.05$), and all of the above indicators were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The endometrial thickness of the observed group (9.36±1.09) mm was greater than that of the control group (6.22±1.11) mm ($P<0.05$); the number of ovarian recovery ovulation cases in the observation group was 22 cases more than that of the control group (6 cases) ($P<0.05$); and the degree of intrauterine adhesion in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** KGF treatment can effectively improve the menstrual regression after induced abortion, stabilize postoperative hemodynamics, and promote the repair of the endometrium and the recovery of ovarian ovulation function.

Key words: Keratinocyte growth factor; Ovulation; Artificial abortion; Endometrium; Menstrual regression

人工流产术是终止妊娠的有效方法,是一种侵入性的节育手段。这种手术会造成女性子宫内膜损伤,子宫内膜厚度减少,还可能致使阴道持续性出血,严重时会引起宫腔粘连、盆腔炎等,并对女性的预后产生不利影响^[1]。目前,造成子宫内膜损伤的治疗方法主要有妇科手术、雌二醇激素治疗和宫内节育器植入。这些方法虽有一定疗效,但易复发,预后差,如子宫内膜基底膜损伤严重,宫腔粘连严重,宫腔硬化等^[2]。角质细胞生长因子(KGF)具有促进上皮细胞增殖、促进创面愈合和保护细胞的作用。局部使用KGF可促进子宫内膜修复。然而,由于缺乏有效的剂型,直接应用KGF在体内促进子宫内膜修复的报道较少^[3]。水凝胶作为一种有效的支持基质,广泛应用于预防子宫内膜损伤后的宫内粘连,也可用于某些治疗药物的载体,尤其是作为释放生长因子的支架^[4]。根据子宫内膜的环境特点,选用肝素改性泊洛沙姆(HP)作为基质材料和ε-多聚赖氨酸(EPL)作为功能性辅料,制备与黏膜黏附的水凝胶,获得具有高亲和力和黏弹性的新型热敏EPL-HP水凝胶,实现了对KGF的包载,构建具有高温敏感性和生物相容性的KGF-EPL-HP水凝胶,并将其原位注射至子宫内膜损伤部位,分析其对子宫内膜损伤的修复作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年12月至2020年12月在石家庄市人民医院行人工流产术的早孕妇女120例,年龄18~26岁。将所有孕妇按随机数字表法分为观察组60例,对照组60例,观察组年龄(22.53±2.09)岁,孕周(5.15±0.55)周,给予KGF治疗;对照组年龄(22.24±2.39)岁,孕周(5.05±0.57)周,给予玻璃酸钠。两组年龄、孕周等一般资料比较,均差异无统计学意义($t=0.68, P=0.501; t=0.95, P=0.347$),存在可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)月经周期规律,停经后经B超确诊为宫内早孕,无生育需求而终止妊娠;(2)均为初次接受人工流产手术者;(3)术后治疗依从性良好;(4)无内科合并症如糖尿病等;(5)所有病人均知情同意参与本次研究。

排除标准:(1)合并重要脏器功能障碍者;(2)妊娠合并子宫肌瘤;(3)精神障碍无法正常交流;(4)凝血功能障碍者;(5)恶性肿瘤病人;(6)存在人工流产禁忌证。

1.3 干预方法 所有病人术后常规服用抗生素和鲜益母草胶囊(生产企业:浙江大德药业集团有限公司,批号Z20080052,批次20191109,规格:0.4克/

粒)口服,一次2~4粒,一日3次。温开水送服,疗程7d或遵医嘱。

对照组采用玻璃酸钠(生产企业:上海昊海生物科技股份有限公司,批号H20051838,批次20191011,规格:3 mL:30 mg)宫内注射治疗。术后用内径2 mm、长度15 cm的无菌塑料导管将25 mg玻璃酸钠注射液注入子宫底部,嘱病人平躺60 min。

观察组病人在对照组治疗的基础上经阴道给予1.5 mL水凝胶,其中EPL浓度为90 mg/L,HP水凝胶浓度为17%,KGF(生产企业:艾美捷科技有限公司,进口药注册证号H20090123,规格:1 mg)浓度为2.5 g/L。

1.4 观察指标

1.4.1 月经转归 月经转归包括两个观察指标,其中一个为阴道出血天数,另一个为月经复潮时间。

1.4.2 血流动力学 于治疗前后采用徐州贝尔斯电子科技有限公司提供的BLS-820彩色多普勒超声诊断仪测评两组的子宫动脉阻力指数、血流量、搏动指数、收缩末期血流峰值/舒张末期血流峰值(S/D)、平均流速。

1.4.3 子宫内膜厚度 采用腹部B超检查子宫内膜厚度的变化情况。

1.4.4 卵巢恢复排卵情况 统计两组的卵巢恢复排卵例数。超声监测卵泡于月经周期第7~10天观察一次,月经周期第11天开始到第14、15天的时候每天观察一次,直至排卵。

1.4.5 宫腔粘连程度 复潮后3~7 d B超检查宫腔粘连程度。宫腔粘连程度标准:(1)轻度,宫腔粘连范围小,输卵管开口附近及宫腔上部有薄膜粘连;(2)中度,宫腔粘连1/2~3/4,宫壁粘连;(3)重度,宫腔粘连范围大于3/4,输卵管口闭合,宫腔上部与宫腔壁粘连增厚。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0进行数据分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,两组等级数据的比较采用秩和检验的方法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的月经转归情况比较 观察组阴道出血天数和月经复潮时间均短于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后的血流动力学变化情况比较 治疗后,对照组阻力指数、搏动指数、血流量、平均流速、S/D均显著降低($P < 0.05$),且观察组治疗后上述指标均高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组的子宫内膜厚度比较 观察组子宫内膜

表1 两组行人工流产术的早孕妇女月经转归情况比较/
($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	阴道出血天数	月经复潮时间
对照组	60	6.23±0.55	34.12±2.16
观察组	60	4.62±0.23	28.12±2.06
<i>t</i> 值		20.92	15.57
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

厚度(9.36±1.09)mm大于对照组(6.22±1.11)mm($t=15.63, P<0.001$)。

2.4 两组的卵巢恢复排卵情况比较 观察组卵巢恢复排卵例数22例(36.67%)多于对照组6例(10.00%)($\chi^2=11.93, P=0.001$)。

2.5 两组的宫腔粘连程度比较 观察组宫腔粘连程度低于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 两组行人工流产术的早孕妇女宫腔粘连程度比较/例(%)

组别	例数	粘连程度		
		轻度	中度	重度
对照组	60	10(16.67)	32(53.33)	18(30.00)
观察组	60	52(86.67)	6(10.00)	2(3.33)

注:两组宫腔粘连程度比较, $Z=-7.41, P<0.001$ 。

3 讨论

人工流产术是避孕失败的一种补救方法。负压吸引很容易造成子宫内膜损伤,从而引发继发不孕^[5]。人工流产术后继发不孕的原因有:(1)子宫内膜损伤:子宫内膜基底层损伤,影响细胞增殖,使子宫内膜变薄,影响受精卵植入;(2)排卵异常:人工流产术影响下丘脑-垂体-卵巢轴的神经内分泌调节功能,影响子宫内膜对性激素的周期性反应,从而影响子宫内膜修复和卵巢排卵;(3)月经不调:人工流产术后,子宫、卵巢动脉搏动、阻力指数偏高,子宫内膜修复缓慢,导致月经不调,影响妊娠^[6]。国内

研究人员认为,人工流产后大量炎性细胞浸润,子宫内膜修复受阻,影响妊娠^[7]。子宫内膜损伤和卵巢排卵异常是继发不孕的重要原因,因此,人工流产术后及时修复子宫内膜对恢复卵巢排卵、减少人工流产术后继发不孕具有十分重要的临床意义。

KGF又叫成纤维细胞生长因子-7,由基质细胞分泌,通过旁分泌途径作用于上皮细胞。KGF作为上皮细胞的有丝分裂原,具有促进上皮细胞增殖、促进创面愈合和保护细胞的作用。局部使用KGF可促进子宫内膜修复^[8]。有研究发现,KGF可促进皮肤、肺、肝等多种器官细胞的增殖,参与组织器官的发育,促进细胞增殖和创口愈合^[9]。KGF对皮肤等组织损伤有良好的修复作用,能诱导上皮细胞增殖,促进真皮、表皮再生,促进新生血管形成,促进角质形成细胞从创口边缘向基质迁移^[10]。因真皮与子宫内膜具有高度的生物学相似性,很早就有研究发现,KGF在体外能促进子宫内膜上皮细胞的增殖^[11]。然而,目前缺乏有效的剂型,开发合适的KGF用于子宫内膜修复的剂型具有十分重要的临床意义。水凝胶是一种以水为分散介质的聚合物,其性能柔软,具有一定的机械强度,其能保持一定的形态,适用于KGF等生物大分子的包载,其可避免药物活性因外界因素的降解而消失,从而达到药物的可控释放,减少药物不良反应^[12]。EPL-HP水凝胶中不带电荷的EPL基团能与黏蛋白形成氢键,而带电荷的EPL基团更有利于EPL-HP水凝胶与黏蛋白形成紧密的缠绕结构。此外,携带多种氨基酸的EPL可以促进EPL-HP水凝胶与药物之间的共价连接,提高药物的载药量。子宫内膜黏蛋白的糖基化基团富含负电荷,能与EPL-HP水凝胶中带正电荷的EPL紧密结合^[13]。此外,EPL-HP水凝胶含有疏水性和亲水性嵌段,增加了内部疏水区域,促进了KGF从EPL-HP水凝胶向子宫内膜黏液层扩散^[14]。

表2 两组行人工流产术的早孕妇女血流动力学变化情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	阻力指数	搏动指数	血流量/(mL/min)	平均流速/(cm/s)	S/D
对照组	60					
治疗前		0.43±0.04	0.97±0.04	141.19±10.02	15.17±1.32	2.20±0.09
治疗后		0.65±0.02	0.73±0.02	108.22±15.12	12.22±1.20	1.64±0.15
<i>t</i> 值		38.11	41.57	14.08	12.81	24.80
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
观察组	60					
治疗前		0.44±0.05	0.96±0.05	142.22±10.13	15.12±1.29	2.19±0.12
治疗后		0.55±0.03 ^①	0.85±0.05 ^①	130.12±12.23 ^①	13.22±1.13 ^①	1.85±0.19 ^①
<i>t</i> 值		14.61	12.05	5.90	8.58	11.72
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:S/D为收缩末期血流峰值/舒张末期血流峰值。

①与同时时间点对照组比较, $P<0.05$ 。

因此,使用EPL-HP水凝胶包载KGF可保证确保KGF的长期黏附,穿透黏液屏障,并与EPL-HP水凝胶结合控制释放,有望实现子宫内膜损伤的修复^[15]。

本研究结果显示,观察组的月经转归情况优于对照组($P<0.05$),提示采用KGF治疗可有效改善月经转归情况。血流动力学方面,观察组的血流动力学波动情况小于对照组,提示采用KGF治疗可稳定人工流产后女性的血流动力学。子宫内膜厚度方面,观察组的子宫内膜厚度大于对照组($P<0.05$),提示KGF治疗可促进子宫内膜修复,分析原因水凝胶是一种含水量丰富的亲水性凝胶,作为一种组织支架材料,其具有与真皮相似的作用,能诱导子宫内膜上皮细胞增生,促进子宫内膜形态和功能的恢复。以EPL和HP水凝胶为基质,通过静电作用制备了EPL-HP水凝胶,以提高水凝胶的黏附力和对KGF的控制释放能力^[16-17]。对子宫内膜损伤的治疗有望降低纤维化瘢痕形成的风险,更好地发挥KGF在治疗子宫内膜损伤中的作用^[18-19]。卵巢恢复排卵方面,观察组的卵巢恢复排卵例数多于对照组($P<0.05$),提示KGF治疗可促进卵巢排卵功能的恢复。宫腔粘连方面,观察组宫腔粘连程度低于对照组($P<0.05$),提示KGF治疗可降低宫腔粘连程度。有研究发现,KGF可诱导上皮细胞增殖,加速真皮和表皮再生,促进新生血管形成,并促进角质化细胞从伤口边缘向基质,可用于子宫内膜损伤后的药物治疗。组织纤维化是子宫内膜损伤并宫腔粘连的明显特征,胶原纤维的沉积使子宫内膜异化和增厚。故,减轻子宫内膜纤维化是治疗宫内粘连的主要方法。KGF-EPL-HP水凝胶在受损子宫组织中吸收更多KGF可显著提高疗效。

综上所述,KGF治疗可有效改善人工流产后月经转归情况,稳定术后血流动力学,促进子宫内膜修复和卵巢排卵功能的恢复。

参考文献

[1] VOLKOV VG, GRANATOVICH NN, SURVILLO EV, et al. Abortion in the structure of causes of maternal mortality[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2018, 40(6): 309-312.
 [2] 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.
 [3] LI S, TANG Q, XU H, et al. Improved stability of KGF by conjuga-

tion with gold nanoparticles for diabetic wound therapy [J]. Nanomedicine (Lond), 2019, 14(22): 2909-2923.
 [4] MAO SH, CHEN CH, CHEN CT. Osteogenic potential of induced pluripotent stem cells from human adipose-derived stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 303.
 [5] 吕莹莹, 施春晖. 青年女性人工流产后即刻放置吉妮致美宫内节育器的临床效果和不良反应[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(23): 5546-5549.
 [6] 刘培, 刘蓓, 张桂贤, 等. 人工流产后继发性不孕基础内分泌情况分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(4): 22-25.
 [7] 李亚茹, 马芳, 高瑞, 等. 不同流产方式及次数对继发性不孕影响的探究[J]. 现代预防医学, 2018, 45(16): 2945-2949.
 [8] XU HL, XU J, ZHANG SS, et al. Temperature-sensitive heparin-modified poloxamer hydrogel with affinity to KGF facilitate the morphologic and functional recovery of the injured rat uterus [J]. Drug Deliv, 2017, 4(1): 867-881.
 [9] SEN-BRITAIN S, BRITAIN DM, HICKS WL JR, et al. ToF-SIMS and TIRF microscopy investigation on the effects of HEMA copolymer surface chemistry on spatial localization, surface intensity, and release of fluorescently labeled keratinocyte growth factor [J]. Biointerphases, 2019, 14(5): 051003. DOI: 10.1116/1.5119871.
 [10] YANG X, YANG R, CHEN M, et al. KGF-2 and FGF-21 poloxamer 407 hydrogel coordinates inflammation and proliferation homeostasis to enhance wound repair of scalded skin in diabetic rats [J/OL]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e001009. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-001009.
 [11] 付文亮, 景浩然, 邹民吉, 等. 壳聚糖复合KGF-2突变体温度敏感敷料研制及初步评价[J]. 军事医学, 2018, 42(1): 13-16.
 [12] 梁薰, 董必钦, 李志英, 等. 疏水缔合水凝胶性能及链缠结[J]. 大连理工大学学报, 2019, 59(2): 139-145.
 [13] 任少琳, 符馨尹, 裔文静. 肝素-泊洛沙姆407新材料应用进展[J]. 医药导报, 2019, 38(1): 75-78.
 [14] 温梦, 张斯杰, 马俊媛, 等. 聚卡波非/泊洛沙姆407为基质的姜黄素眼用凝胶研究[J]. 中国现代中药, 2019, 21(5): 649-653.
 [15] 杨晓双. 三维培养对hAMSC创面修复相关因子表达的影响研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.
 [16] 范瑶, 梁文城, 王友长, 等. 聚乙烯醇/ε-聚赖氨酸水凝胶伤口敷料的制备及性能[J]. 功能高分子学报, 2022, 35(1): 85-92.
 [17] 曾小平, 刘璨, 郝玉鹏, 等. 聚丙烯酰胺/聚甲基丙烯酸(2-甲基氨基)乙酯高强度双网络水凝胶的制备及pH响应性[J]. 高分子材料科学与工程, 2021, 37(5): 87-92.
 [18] 王峰, 黄咏梅. FGFR3和FOXN1在脂溢性角化病患者中的表达及其与良性增殖的关系[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2021, 20(2): 117-120.
 [19] 古琴妹, 杨杨, 齐向东. 外用细胞生长因子应用于激光治疗面部老化及瘢痕术后的疗效观察[J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31(2): 92-95.

(收稿日期: 2022-02-14, 修回日期: 2022-05-23)