

新型立式网状宫内节育器对动物子宫肌电和内膜容受性的影响

王磊光¹, 郭成浩², 邱毅¹

(1. 国家卫生和计划生育委员会生育调控技术重点实验室, 山东省计划生育科学技术研究所优生技术重点实验室, 济南 250002; 2. 山东大学医学院, 济南 250002)

[摘要] 探讨新型立式网状宫内节育器(new three-dimensional and reticular intrauterine device, NTDR-IUD)对正常子宫肌电和内膜容受性的影响。制作3种规格(短、中及长)的IUD,放置在成年雌性新西兰大白兔子宫内,按常规无菌手术在耻骨联合正中切口切开腹壁,应用电生理仪进行子宫肌电检测。放置NTDR-IUD后,慢波频率加快,平均振幅增大,单波最大振幅增大,频率加快;短、中及长NTDR-IUD使兔子宫肌电爆发波的持续时间逐渐延长,最大振幅增大;10只正常对照组合笼1月后均妊娠,短NTDR-IUD组有5只在未被IUD占据的部位发现兔胎,中NTDR-IUD组有2只发现兔胎,长NTDR-IUD组未发现兔胎。妊娠只数长NTDR-IUD组与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.000$);短NTDR-IUD组与对照组及长NTDR-IUD组比较,均有统计学意义($P=0.033$),中等长度NTDR-IUD组与对照组比较,有统计学意义($P=0.001$)。NTDR-IUD通过干扰子宫肌电参与避孕,其避孕效果与IUD大小有关。

[关键词] 立式网状宫内节育器;子宫肌电;内膜容受性

[中图分类号] R169 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2014)05-0047-05

1 前言

宫内节育器(IUD)是我国育龄妇女使用最多的长效避孕节育方法,占采用女性避孕节育措施的49%~51%^[1~5]。IUD有效地预防了意外妊娠,在今后的十多年中仍将是已婚育龄妇女选用的主要避孕方法。21世纪,随着人们生活水平的提高,医学模式的转变,避孕节育方法知情选择的推进,育龄妇女对避孕节育技术的可靠性、安全性、简便性提出新的要求。因此,开发和利用生物相容性更好的新材料,或改进完善IUD构型的设计,根据力学原理和针对现有宫内节育器容易脱落、导致不规则出血等问题,研制效率高、脱落率低、副反应少、构型合理、性能优良、材料安全、放取方便的新型IUD

十分重要,也为人口数量控制在15亿以内提供有效科技保障。

为提高IUD的避孕效果,降低其副反应,笔者等从2008年开始进行新型镍钛记忆合金硅橡胶立式网状宫内节育器(new three-dimensional and reticular intrauterine device, NTDR-IUD)研制及实验研究^[2~6],在形状和材料上进行改进,改变目前应用较多的含铜(平面二维结构)IUD为立体三维结构IUD,使IUD在子宫内的相对空间加大,减轻IUD的重量,减小对子宫的局部压迫,并且不使用对人体有一定毒性作用的金属铜。本文通过对成年雌性新西兰大白兔放置NTDR-IUD,观察子宫的电生理改变及不同形状、大小IUD的避孕效果。

[收稿日期] 2014-03-28

[基金项目] 山东省人口和计划生育委员会科技计划项目(2009-1)

[作者简介] 王磊光,1957年出生,男,上海市人,主任医师,主要从事外科及生殖医学-计划生育学工作;E-mail:sdwlg@hotmail.com

2 材料和方法

2.1 动物NTDR-IUD制备

研制出实验动物用NTDR-IUD及放置器为三维立体螺旋状结构,其支架为镍钛合金丝,镍钛合金丝外面包绕一层硅橡胶(涂膜),有弹性,丝的横截面直径为0.1~0.5 mm,长度为2.0~3.5 cm,支架直径为0.3~0.5 cm。镍钛记忆合金在25℃以下缩形为直线状,在体温36~37℃恢复其结构。硅橡胶涂膜防止镍钛合金丝与组织粘连。设计研制了NTDR-IUD放置器,可以将NTDR-IUD顺利推入子宫腔内(见图1)。NTDR-IUD的支架为镍钛合金丝,在其外面包绕一层硅橡胶(涂膜),增加弹性,丝的横截面直径为0.1~0.5 mm。根据测定兔子子宫大小,制备3种型号的IUD,分别为:a.长,标准NTDR-IUD,≥兔子子宫长度2/3;b.中,<2/3兔子子宫长度而≥1/2兔子子宫长度;c.短,<兔子子宫长度1/2(见图1)。

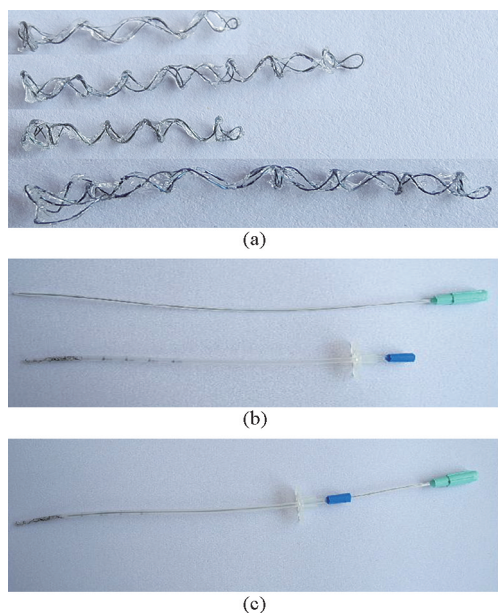


图1 动物实验用NTDR-IUD及其放置器

Fig. 1 NTDR-IUD and its placer for animal

注:(a)为动物实验用NTDR-IUD,立体螺旋状,长、中、短三组;(b)上方为放置器的内芯推杆,下方为NTDR-IUD及输送器套管;(c)为一套装好的NTDR-IUD及放置器

2.2 新西兰大白兔实验分组

雌性新西兰大白兔(山东省实验动物中心提供,鲁动消检字[2010]X0016-1号),购入后适应环境1周,随机分为4组(每组10只),即放置NTDR-IUD长、中、短和空白对照组(不放置NTDR-IUD,只切

开腹部)。

2.2.1 放置NTDR-IUD手术方法

剪除下腹部兔毛,碘伏消毒,4%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉。实验组下腹部正中切口,暴露子宫后,在子宫近宫颈0.5 cm处作一纵向0.5 cm切口,将NTDR-IUD放入特制放置器顶端,顺序推出内部针芯、外部套管,使NTDR-IUD留在兔子子宫内(对侧子宫也按此进行放置NTDR-IUD);假手术对照组插入放置器后不放置NTDR-IUD,其他与实验组相同;非手术对照组不进行手术处理。

2.2.2 子宫肌电测定方法

用1.5%氯醛糖(50 mg/kg)和25%乌拉坦(420 mg/kg)混合液腹腔麻醉动物后,于耻骨联合上方腹壁作一宽2.5 cm的横向切口,找到子宫后,于其左侧中段浆膜下放置一对针式银铂合金电极,电极间距约为0.8~1.0 cm,记录子宫平滑肌肌电活动,参考电极置于切口皮下。肌电信号输入肌电与诱发电位仪(NTS-2000,北京伟力新世纪科技发展有限公司),再由多道生理实验记录系统观察和分析放置NTDR-IUD及未放置NTDR-IUD组子宫肌电活动爆发波(快波)和慢波的幅度及频率。子宫肌电记录采用多道生理实验记录系统,走纸速度100 ms(1:4),增益10 000,滤波1 kHz,时间常数0.01 s。

2.3 术后观察及实验

术后半个月开始雌兔与雄兔合笼(按雌兔:雄兔=1:1的比例),观察其避孕效果(观察分为术后1~3个月)。

3 结果

3.1 NTDR-IUD对兔子子宫肌电活动的作用

放置NTDR-IUD后,慢波频率加快,平均振幅增大,单波最大振幅增大,频率加快;短、中及长NTDR-IUD使兔子子宫肌电爆发波的持续时间逐渐延长,最大振幅增大(见图2)。图2a为未放置NTDR-IUD组子宫肌电图;图2b为放置短NTDR-IUD组子宫肌电图;图2c为放置中等长度NTDR-IUD组子宫肌电图;图2d为放置长NTDR-IUD组子宫肌电图。正常未放置IUD兔子子宫平滑肌峰电活动平均电位幅度和平均峰面积及持续时间长达100 s以上的平均放电群个数分别为 $(81.2 \pm 10.7) \mu\text{V}$ 和 $(33.4 \pm 8.7) \text{mV}^2 \cdot \text{ms/s}$ 和 (2.3 ± 1.2) 个;放置了短、中及长NTDR-IUD组分别为 $(120.2 \pm 13.6) \mu\text{V}$ 和 $(83.5 \pm 10.8) \text{mV}^2 \cdot \text{ms/s}$ 和 (8.3 ± 1.8) 个、 $(165.9 \pm 14.7) \mu\text{V}$ 和

(113.7 ± 12.1) $\text{mV}^2 \cdot \text{ms/s}$ 和 (12.6 ± 2.3) 个及 (213.7 ± 16.2) μV 和 (181.4 ± 11.8) $\text{mV}^2 \cdot \text{ms/s}$ 和 (16.3 ± 3.1) 个,

比对照组均明显增加,且随着IUD长度的增加,活动幅度和峰面积及放电群个数也增加($P < 0.05 \sim 0.01$)。

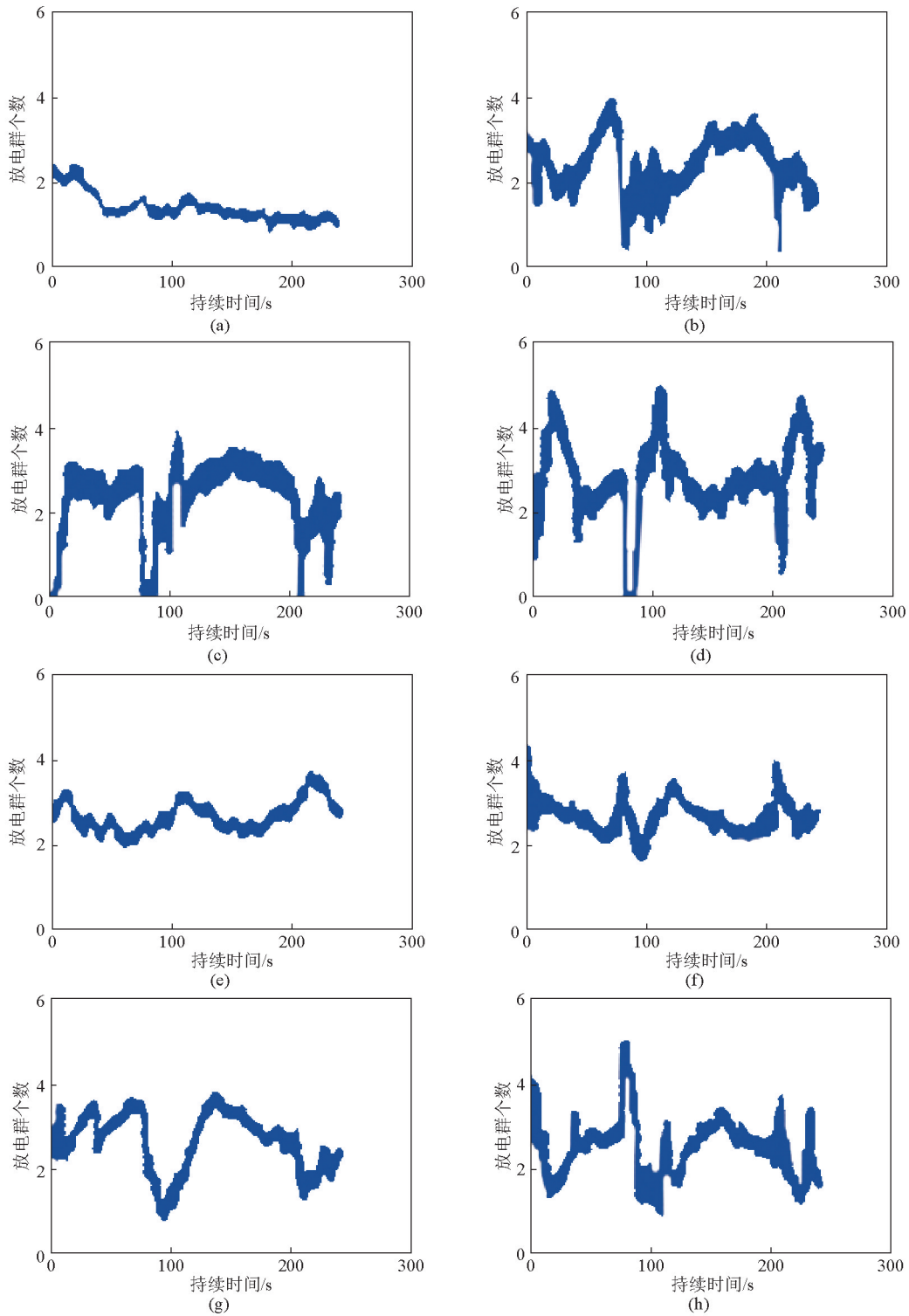


图2 子宫平滑肌电活动变化

Fig. 2 Changes in the electrical activity of electromyography (EMG) of rabbit uterus

3.2 放置NTDR-IUD后实验组妊娠情况

10只正常对照组合笼1月后均妊娠,短NTDR-

IUD组有5只在未被IUD占据的部位发现兔胎,中NTDR-IUD组有2只发现兔胎,长NTDR-IUD组未

发现兔胎(见图3)。妊娠只数(避孕效果)长 NTDR-IUD 组与对照组比较,差异有统计学意义($t=27.726, P=0.000$);短 NTDR-IUD 组与对照组及长 NTDR-IUD 组比较,均有统计学意义($t=8.630, P=0.033$),中等长度 NTDR-IUD 组与对照组比较,均有统计学意义($P<0.01$),与长 NTDR-IUD 组比较无统计学意义($P>0.05$)。



图3 放置长 NTDR-IUD 兔子宫未见怀孕,放置短及中等长度 NTDR-IUD 兔子宫怀孕
Fig. 3 No pregnancy in uterine with the long NTDR-IUD, and pregnancy in uterine with the short or medium length NTDR-IUD

4 讨论

从理论上讲,控制子宫平滑肌的神经支配复杂,反射性交感神经活动受抑制和副交感神经活动亢进,可造成电、机械分离,这种现象也会导致子宫容受性变化,进而影响精子、卵子以及胚胎的运动,受精卵的着床。但长期以来,在实践中忽视了电生理的重要作用。20 世纪初,Veit 用 Einthoven 氏电

流计首次从体表记录了人的妊娠子宫的电活动。1950 年,Steer 等^[7]将这一信号定义为体表子宫电信号(EHG)。直至 1993 年,Dominiq 等^[8]总结认为 EHG 信号能够反映肌肉纤维兴奋的原始过程,提供有关子宫肌肉活动的辅助信息,是妊娠和分娩监护的有效手段。从此,研究人员转入了对体表子宫肌电信号的应用研究,从不同的角度尝试将其应用于临床,提出了早产检测、宫缩次数检测等多种设想。然而,对 EHG 信号的研究还主要集中在实验研究、定性研究阶段,研究目的在很大程度上是验证体表子宫电信号是否是子宫收缩的真实反映^[9,10]。有报道发现,国内外学者利用子宫肌电测定研究多种动物的子宫肌电的变化,观察药物和针灸的影响,但未见与 IUD 避孕机理相关的研究^[11,12]。

子宫受孕关键在于具备着床能力的胚胎和接受能力的子宫内膜同步,而子宫内膜容受性就成了研究的焦点。子宫内膜容受性具有严格的时空特异性,其机制目前尚未明了。形态学主要表现为胞饮突的出现,其形成需要诸多分子的参与调节,包括卵巢甾体激素、细胞因子、粘附分子、免疫分子、骨桥蛋白、脂类及其他生化分子等。笔者等在国家“十一五”科技攻关、多项山东省科技重大专项和自然科学基金等项目的研究中发现,人体的子宫形态和宫腔立体结构不同导致子宫的内环境个体差异较大,这种差异影响到 IUD 的避孕效果和相关副反应。但围绕子宫宫腔的立体结构和避孕的关系未见有系统研究。笔者等设计的 NTDR-IUD(一种立体网状宫内节育器,2010 年 9 月 1 日授权,发明专利号:ZL200910015905.5;工字型立式宫内节育器,国家发明专利号:ZL200910305638.5),会最大限度地干扰子宫内环境,改变其容受性,进而干扰着床、影响受精卵的发育、改变宫腔内环境,并产生宫腔内膜活性反应的毒害胚胎作用,同时具有在宫腔内位置相对稳定,最大限度地作用在宫底这一受精卵易着床部位。本文利用电生理技术发现放置 IUD 后的实验动物子宫肌电有特殊变化,会出现特征性的“IUD”峰,去除 IUD 后“IUD”峰消失,推测 IUD 通过干扰子宫肌电可能也是其避孕机理之一。

本文发现 IUD 不同长度对其在家兔子宫中的肌电变化和避孕作用也不同。小于子宫 1/2 尺寸的 IUD 有 50% 的家兔怀孕,与对照组比较有统计学意义,肌电变化也小,说明这种 IUD 也有一定的避孕作用,随着 IUD 长度的增加避孕作用也增加,占据

子宫全部位置的IUD可以达到100%的避孕效果,而子宫肌电改变也最大。这种情况与人类使用IUD是一致的,当使用IUD避孕的妇女发生节育器位置下移(移位)时,就可能出现带器妊娠。因此,IUD的形状与其避孕作用及使用具有较大关系。

参考文献

- [1] 吴尚纯,李丽,邹燕. 月经间期放置7种宫内节育器的临床效果比较[J]. 计划生育学杂志, 2008, 6(9): 552-556.
- [2] Qiu Yi, Wang Leiguang, Zhang Meihua, et al. A new experimental three-dimensional, reticular intrauterine device (3-DR-IUD) composed of nitinol and silicone rubber [J]. Contraception, 2013, 88(1): 31-36.
- [3] 邱毅,张美华,王磊光,等. 新型镍钛记忆合金硅橡胶立式网状宫内节育器的大鼠避孕实验[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(8): 634-635.
- [4] 邱毅,张美华,于玲,等. 新型镍钛记忆合金硅橡胶立式网状宫内节育器研制及大鼠避孕研究[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2013, 32(2): 80-83.
- [5] 邱毅,王磊光,张美华,等. 新型镍钛记忆合金硅橡胶立式网

- 状宫内节育器研制及实验研究[J]. 中国生育健康杂志, 2013, 24(1): 43-46.
- [6] 邱毅,张美华,李欣迎,等. 一种菱形镍钛记忆合金硅橡胶立式网状IUD [J]. 中外健康文摘, 2012, 9(41): 15-16.
 - [7] Steer C M, Hertsch G J. Electrical activity of the human uterus in labor: The electro-hysterograph [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1950, 59(1): 25-40.
 - [8] Dominique D, Catherine M, Souheril M, et al. Uterine electromyography: A critical review [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993, 169(6): 1636-1653.
 - [9] Mansour S, Duchend J, Germain G, et al. Uterine EMG: Experimental and mathematical determination of the relationship between internal and external recording [J]. IEEE EMBS, 1991, 13(5): 485-486.
 - [10] Condry J, Marque C, Duchene J, et al. Uterine EMG processing during pregnancy: Preliminary report [J]. Biomedical Instrumentation and Technology, 1993, 27(4): 318-324.
 - [11] 李跃民, Fielden E D, Carr D H. 雌二醇和催产素对乏情期绵羊子宫肌电活动性影响[J]. 畜牧兽医学报, 1993, 24(6): 518-524.
 - [12] 杨东众,马永明,田治峰,等. 乌梅对未孕和早孕大鼠子宫平滑肌电活动的影响及其机理探讨[J]. 中成药, 2000, 1(2): 21-23.

Influence of new three-dimensional and reticular intrauterine device on the uterine electromyography and endometrial receptivity of animals

Wang Leiguang¹, Guo Chenghao², Qiu Yi¹

(1. Key Laboratory of Birth Regulation and Control Technology of National Health and Family Planning Commission of China, Shandong Provincial Key Laboratory for Improving Birth Outcome Technique, Shandong Provincial Family Planning Institute of Science and Technology, Jinan 250002, China; 2. Shandong University School of Medicine, Jinan 250002, China)

[Abstract] This study is to explore the influence of new three-dimensional and reticular intrauterine device (NTDR-IUD) on animal uterine electromyography and endometrial receptivity as the goal. Three types (short, median and long) of NTDR-IUD were placed into uterus of female white New Zealand rabbits. Conventional surgical incision was performed in the abdominal wall of rabbits, the uterine electromyography (EMG) was carried out by muscular electrophysiological testing. After placing NTDR-IUD, the slow wave frequency and average amplitude were increased. All of rabbits of control group were pregnant, and 5 pregnancies (fetal rabbits were found in the uterus without NTDR-IUD portion) in short group and 2 in median group. No pregnancy was found in the long NTDR-IUD group. The number of pregnant rabbits was signifi-

(下转 55 页)