

富血小板凝胶-子宫支架联合应用的时序协同治疗策略研究

李馨蕊 王静 宁瑶

(吉林市化工医院 妇产科 132021)

【摘要】本文提出时序协同治疗策略,将富血小板凝胶的生物学修复功能与子宫支架的物理屏障功能在时间维度上合理编排,可形成“早期支架抑粘连、晚期凝胶促再生”的协同模式。策略的核心在于通过工程学手段调控生长因子的延迟释放与序贯释放,并使支架降解速率与修复进程相匹配,从而实现“物理屏障”与“生物学重建”的功能耦合。时序协同策略为宫腔粘连治疗提供了新的理论框架和技术路径。

【关键词】富血小板凝胶;子宫支架;时序协同;生长因子缓释;子宫内膜再生

Research on the Temporal Synergistic Treatment Strategy of Combined Application of Platelet-Rich Gel and Uterine Stent

Li Xinrui Wang Jing Ning Yao

(Department of Obstetrics and Gynecology, Jilin Chemical Hospital 132021)

[Abstract] This study proposes a temporal synergistic treatment strategy that rationally coordinates the biological reparative function of platelet-rich gel with the physical barrier function of the uterine stent across time, establishing a synergistic pattern characterized by "early stent inhibition of adhesions and late-stage gel promotion of regeneration." The core of this strategy lies in engineering-based modulation of delayed and sequential release of growth factors, ensuring that the stent degradation rate aligns with the repair process, thereby achieving functional coupling between the "physical barrier" and "biological reconstruction." This temporal synergistic approach provides a novel theoretical framework and technical pathway for the treatment of intrauterine adhesions.

[Key words] Platelet-rich gel; Uterine stent; Temporal synergy; Growth factor sustained-release; Endometrial regeneration

引言

宫腔粘连是子宫内膜基底层受损后形成的纤维粘连疾病,可致月经异常与不孕^[1]。宫腔镜粘连分离术后再粘连率高,临床常放置子宫支架作为物理屏障,但其缺乏主动修复功能。富血小板凝胶富含多种生长因子,可促进组织修复,但存在释放过快、作用窗口短的问题^[2]。现有研究多将两者独立使用或简单叠加,缺乏功能耦合的系统认识。本文提出的时序协同治疗策略认为,富血小板凝胶的生物学修复功能与子宫支架的物理屏障功能在时间维度上具有互补关系:修复早期以支架提供机械支撑抑制再粘连,修复晚期以凝胶驱动内膜主动再生,通过时间上的合理编排实现“物理屏障”与“生物学重建”的协同优化。

1. 独立治疗模式的功能特征与内在局限

1.1 富血小板凝胶的生物学修复效应

1.1.1 生长因子谱与组织修复信号网络

富血小板凝胶的治疗基础在于血小板内储存的多种生长因子和细胞因子。血小板 α 颗粒中富含的血小板源性生长因子参与间质细胞的趋化与增殖调控;血管内皮生长因子是血管新生过程中的核心调控分子;转化生长因子 β 在细胞外基质的合成与沉积中发挥作用;表皮生长因子则参与上皮细胞的迁移与再上皮化过程。这些生长因子并非独立发挥作用,而是构成一个复杂的信号网络,协同调控组织修复的多个阶段。从损伤后的炎症应答到肉芽组织形成,再到基质重塑与功能重建,富血小板凝胶释放的生长因子理论上能够覆盖修复的全过程。

1.1.2 释放动力学与治疗窗口的失配

然而,富血小板凝胶的实际释放行为与理想化的连续释放模式之间存在明显偏差。研究发现,在常规激活条件下,血管内皮生长因子和转化生长因子 β 等关键生长因子的释放高度依赖于血小板的富集系数。血小板富集系数为4倍时,上述生长因子的释放水平相对较佳。但在激活后较短时间内,大部分生长因子即从血小板中释放进入周围环境。这

种爆发式释放的特征导致局部生长因子浓度在早期迅速升高,随后快速衰减。对于子宫内膜再生而言,上皮重建和腺体再生需要持续数周的生长因子信号支撑,而富血小板凝胶的活性窗口仅数日至一周左右。这一时间窗口与子宫内膜完整修复所需的时间跨度之间存在显著的不匹配。

此外,不同激活剂对生长因子释放谱的调控效应存在差异。氯化钙、胶原和聚乳酸等激活剂均能有效触发血小板活化并增加生长因子和细胞因子的释放水平,但不同激活剂对各因子的影响程度有所不同。这表明激活剂的选择在一定程度上影响富血小板凝胶释放动力学,但其调控幅度尚不足以将作用窗口延长至数周级别。

1.2 子宫支架的物理屏障功能

1.2.1 机械分离与创面保护机制

子宫支架在宫腔粘连术后治疗中承担的核心功能是物理屏障作用。支架置入宫腔后,在已分离的子宫前后壁之间形成一道隔离层,防止创面在愈合过程中发生异常接触和粘连。从力学角度看,支架需要具备足够的支撑强度以抵抗子宫壁的收缩压力,同时又要具有一定的柔顺性以避免对周围组织造成过度压迫。球囊型支架可通过注入不同体积的液体来调节支撑力,适应个体化宫腔形态。支架的存在为再上皮化提供了时间上的缓冲,使新生上皮能够在没有机械干扰的条件下从创缘向中央爬行覆盖。

临床观察提示,术后放置子宫支架能够降低再粘连的发生率,改善术后宫腔形态和子宫内膜血流参数。这些效果的取得主要归因于支架的机械隔离作用,而非支架材料本身具有任何主动的组织修复功能。

1.2.2 被动屏障与主动修复的功能断裂

子宫支架的治疗逻辑本质上是被动式的。它不向受损组织递送任何修复信号,不招募修复细胞,不促进血管新生,也不调节局部的炎症微环境。支架的作用仅仅是“不让创面接触”,至于创面本身是否能够顺利愈合、愈合后的内膜是否具备正常的结构和功能,支架对此没有直接的贡献。这就构成了一个功能断裂:支架抑制了再粘连这一“坏的结果”,但并未主动促成功能完好的内膜这一“好的结果”。在子宫内膜严重损伤、局部再生能力不足的情况下,单纯依靠物理屏障等待创面自行愈合往往是不可靠的。因此,在机械屏障之外引入生物学修复信号,成为改进现有治疗方案的重要方向。

2. 时序协同策略的理论基础

2.1 修复过程的阶段性需求

2.1.1 炎症期:损伤应答与早期屏障建立

子宫内膜损伤后的修复过程遵循组织愈合的一般规律,经历炎症期、增殖期和重塑期三个先后衔接的阶段。在炎症期,受损组织释放损伤相关分子模式,激活局部免疫应答,巨噬细胞和中性粒细胞被募集至损伤部位,清除坏死组织和细胞碎片。这一阶段的微环境以氧化应激和促炎信号为主导。此时若创面直接接触,纤维蛋白渗出物极易在两侧创面之间形成桥接,成为粘连形成的起始结构。因此,修复早期最迫切的需求是建立可靠的物理屏障,将已分离的创面持续隔开,阻断粘连的初始形成路径。

2.1.2 增殖期:细胞募集与基质重建

炎症期之后进入增殖期,这是组织再生最为活跃的阶段。上皮细胞从创缘开始向中心迁移、增殖和分化,逐步完成创面的再上皮化;间质中的成纤维细胞和血管内皮细胞被激活,合成新的细胞外基质并形成新生血管网络。子宫内膜的再生在这一阶段尤为复杂,不仅需要恢复上皮层的连续性,还需要重建具有周期性分泌功能的腺体结构和足够厚度的功能层。这一过程对生长因子信号的持续供给高度依赖。血小板源性生长因子、血管内皮生长因子和表皮生长因子等在这一阶段分别发挥趋化、促血管生成和促上皮迁移的作用。增殖期的持续时间因损伤程度而异,轻中度损伤可能需要一到两周,重度损伤则可能持续更长时间。

2.1.3 重塑期:功能成熟与长期稳定

重塑期是修复过程的最后阶段。新生组织在这一阶段经历结构优化和功能成熟,胶原纤维从Ⅲ型向Ⅰ型转化,基质金属蛋白酶及其抑制剂之间的动态平衡决定了基质的最终形态。对于子宫内膜而言,重塑期还涉及腺体功能的成熟和对性激素反应能力的恢复。这个阶段的持续时间可达数周甚至数月。虽然重塑期对生长因子的需求强度较增殖期有所降低,但某些信号通路如 Wnt 通路在这一阶段仍保持活跃状态,参与调控子宫内膜的干性和再生能力。因此,理想的修复策略应当在整个修复周期中提供不同强度和组合的生物学信号,而非仅在早期爆发式释放。

2.2 两种干预方式的时空耦合分析

富血小板凝胶的作用特征是“早期爆发、快速衰减”。激活后数小时至数日内,生长因子浓度达到峰值,随后迅速下降至基线水平。这一特征与修复早期炎症应答的时序有一定程度的重合,但与增殖期和重塑期的持续性信号需求明显不匹配。子宫支架的作用特征则是“全程存在、功能单一”。

支架从置入到取出(或自行降解)的整个期间都提供机械屏障,但这种屏障功能不随时间变化而调整,也不随修复阶段的需求变化而升级。支架的介入时间点往往在修复的最早期,其退出时间点则取决于临床判断或材料的降解速率。

将两种干预方式在时间维度上加以耦合,可以发现一种潜在的互补关系。富血小板凝胶的活性窗口恰好处在修复过程中最需要生物学信号驱动的增殖期之前和早期,但其持续时间不足以覆盖整个增殖期。子宫支架的屏障窗口则覆盖了修复的全过程,但其生物学贡献几乎为零。如果能够将富血小板凝胶的生长因子释放窗口在时间上后移,使其释放高峰与增殖期的需求高峰对齐,同时利用子宫支架在早期的屏障作用防止粘连形成,那么两种干预方式的功能特征就有望实现时间上的错峰互补。这正是时序协同策略的基本构想。

3. 时序协同的分子与细胞机制

3.1 时序编排调控信号通路的阶段性激活

时序协同策略的核心在于通过生长因子释放的时序控制,实现修复相关信号通路的阶段性有序激活。富血小板凝胶中的生长因子可上调 VEGF-A 表达,激活 PI3K/AKT 通路促进血管新生;激活 Wnt 信号通路及 SOX9、LGR5 表达以维持子宫内膜干性与上皮再生;TGF- β 1-SMAD2/3 通路则调节胶原沉积并抑制纤维化。若各通路被集中激活,信号干扰或过载反而有害,如 TGF- β 持续高水平可致过度纤维化。时序协同主张在修复早期以抑制纤维化、抗炎为主;增殖期以促血管生成和上皮增殖为主;重塑期以促基质成熟和功能恢复为主。这需要精确控制释放时序的递送系统支撑。

3.2 支架介导的力学信号与生物学信号的交互

子宫支架的力学信号通过力学转导影响细胞行为。适度支撑力可改变细胞力学感知,影响增殖、分化。力学信号与生长因子信号可能存在三种交互模式:协同增强(力学信号上调受体表达)、信号引导(力学梯度引导细胞迁移,生长因子提供趋化信号)、阶段互补(早期以力学维持结构,中后期以生物学驱动重建)。优化时序协同需设计实现力学与

生物学信号时序匹配的复合系统。

4. 策略优化的工程学路径

4.1 生长因子的延迟释放与序贯释放

关键是将释放从“早期爆发”转为“延迟启动、持续释放”。工程学改进包括:采用水凝胶(如透明质酸双网络水凝胶、redox 响应水凝胶)实现持续释放数日至数周。更精细的序贯释放可通过多层结构或微球复合体系实现:微球负载 PRP 分散于外层水凝胶,水凝胶快速释放早期信号,微球缓慢释放晚期信号,调整交联密度和粒径可控制分阶段释放。

4.2 子宫支架的功能化改造与可降解时序匹配

支架降解速率需与修复进程匹配。理想设计应实现阶段性功能转化:修复早期(1-2周)保持完整屏障和强度;中期(2-4周)开始降解释放空间;晚期(4周后)完全降解。该时序与 PRP 凝胶释放窗口协同:早期以支架机械屏障为主;中期两者共同作用;晚期凝胶信号减弱时支架已基本降解,由新生组织自主维持。

4.3 时序协同策略的集成与转化路径

集成可转化复合系统需解决材料兼容性、制备工艺和体内行为调控。理想复合支架应满足:支架材料可作为凝胶载体,一次操作完成双重干预;降解曲线与释放曲线时间匹配;生物安全性不因复合而降低。现有动物实验已初步证实负载 PRP 的可降解水凝胶支架能促进子宫内膜再生、提高妊娠率,为临床转化提供了技术基础。

5. 结语

时序协同策略的本质是实现物理屏障与生物学重建的功能耦合。其关键在于通过时序编排与释放调控,使支架降解与凝胶信号释放匹配内膜修复的阶段性需求。该策略有望突破现有治疗瓶颈,为宫腔粘连的精准修复提供新范式。

参考文献:

- [1]于晓川,石丽娟,张雅婷,等.不同影像学技术在宫腔粘连诊断中的应用进展[J].精准医学杂志,2026,41(1):83-86+91.
 - [2]徐文强.立体三维补片联合富血小板凝胶在腹腔镜经腹腹膜前疝修补术中的应用分析[J].临床普外科电子杂志,2025,13(1):69-73.
- 基金项目:宝石花医疗科研计划项目,项目编号:GTBSHZDXM-202404。